

Année 1971

THÈSE

NO

97

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LUAUTÉ Jean-Pierre

né le 18 octobre 1938 à Paris XXe

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CRITIQUE DE LA METHODOLOGIE
DES ESSAIS DES NEUROLEPTIQUES
DANS LES PSYCHOSES

Président : M. Pierre PICHOT, Professeur

UNIVERSITE DE PARIS V

U.E.R. MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1971

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LUAUTÉ Jean-Pierre

né le 18 octobre 1938 à Paris XXe

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

**CRITIQUE DE LA METHODOLOGIE
DES ESSAIS DES NEUROLEPTIQUES
DANS LES PSYCHOSES**

Président : M. Pierre PICHOT, Professeur



A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MA MERE

A MA FAMILLE

A MES AMIS.

A Monsieur le Professeur Pierre PICHOT

Professeur de clinique des maladies mentales et de l'encéphale

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A Mademoiselle le Professeur Agrégé Thérèse LEMPERIERE

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et dont les conseils m'ont été précieux
pour mener à bien ce travail.

En témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean NICK

Qui m'a accueilli dans son service
avec une grande bienveillance.

Qu'il trouve ici l'expression de mon
profond attachement.

A Monsieur le Docteur André DES LAURIERS

Assistant des Hôpitaux de Paris

dont les conceptions neuro-psychiatriques ont confirmé
ma vocation .

En témoignage de gratitude pour les
conseils qu'il m'a donnés et la confian-
ce dont il m'honore .

A Monsieur le Professeur Agrégé Pierre SIMON

Qui m'a initié à la connaissance de
la psychopharmacologie

Sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Henri CENAC-THALY

Médecin chef des Hôpitaux psychiatriques de la Seine

A qui je dois une année d'internat
particulièrement fructueuse.

En hommages très respectueux.

A Monsieur le Docteur David B. ROBINSON

pour son accueil bienveillant

et à Monsieur le Docteur Frank A. JOHNSON

pour sa supervision attentive.

En souvenir d'une année laborieuse
à l'Upstate Medical Center
State University of New-York
Syracuse.

A mes Maîtres d'Interna dans les Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Docteur REPESSE

A Monsieur le Docteur (J.L.) DEMASSIEUX

A Monsieur le Professeur (M.) GAULTIER

A Monsieur le Professeur (H.) FISCHGOLD

A Monsieur le Professeur (P.) CASTAIGNE

A Monsieur le Professeur (J.) DELAY

P L A N

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
HISTORIQUE	4
ETAPES PREALABLES	6
DIVERS TYPES D'ESSAIS	10
ETUDES EXTENSIVES ET APPROFONDIES	15
<u>ETUDE CRITIQUE</u>	17
LES TRAITEMENTS	19
LES MALADES	23
METHODES ET CRITERES D'EVALUATION	32
METHODES A L'AVEUGLE OU NON ?	43
UTILISATION DE LA STATISTIQUE	46
RESULTATS	56
<u>CONCLUSIONS</u>	65
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	

INTRODUCTION

"Mais on dit qu'aux auteurs la critique est utile.
La critique est aisée et l'art est difficile".

DESTOUCHES quand il écrivit ces vers (Le Glorieux, II, 5) ne pensait probablement pas aux auteurs traitant de l'essai des neuroleptiques dans les psychoses et l'art en question n'était pas le nôtre, nous n'aurons donc aucune gêne à corriger sa formule. La critique est difficile, nous en avons fait l'expérience. L'art de soigner est lui-même difficile, la science d'expérimenter les nouveaux médicaments l'est encore plus car comme toute science, elle est en même temps conscience et "sa vertu propre est de transformer les évidences en problèmes", JANKELEVITCH (80).

Ainsi toute étude scientifique implique-t-elle une critique de sa propre méthodologie mais à la condition que celle-ci existe bien sûr. On conçoit que dans une discipline aussi récente que la psychopharmacologie clinique, la nécessité d'une telle réflexion ne se soit imposée que peu à peu. L'introduction dans un champ thérapeutique à peu près désertique des premiers neuroleptiques et leurs succès éclatant n'invitaient du reste guère à l'utilisation d'une méthodologie rigoureuse.

On fait souvent remarquer que l'efficacité de la Streptomycine vis-à-vis de la méningite tuberculeuse n'a pas exigé de calcul statistique, ni d'étude contrôlée. L'évaluation de la Chlorpromazine vis-à-vis des psychoses aiguës, semble avoir revêtu, au début, le même caractère d'évidence. Or, depuis l'introduction de ce chef de file, la famille des neuroleptiques s'est agrandie et compte actuellement plus de vingt cinq représentants dont nous rappelons ci-dessous les 5 critères de la définition de DELAY et DENIKER :

- 1 - Création d'un état d'indifférence psychomotrice spéciale (sédation puissante sans effet hypnotique).
- 2 - Efficacité vis-à-vis des états d'excitation, d'agitation et de l'agressivité.

- 3 - Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques.
- 4 - Production de syndromes diencephaliques et extrapyramidaux.
- 5 - Effets sous-corticaux prédominants.

Il est exceptionnel, d'après nos propres observations, qu'un psychiatre, même bien entraîné à la thérapeutique, ait la connaissance et l'usage de plus d'une dizaine de ces produits. On retrouve déjà là, comme dans d'autres branches de la thérapeutique, une tendance à l'inflation que l'introduction répétée de nouveaux produits risque encore d'aggraver. Certes, ces médicaments ne sont pas équivalents et sont même parfois présentés avec des indications électives, on est alors surpris, quand on observe les modalités de leur utilisation pratique.

- chacun semble faire son choix.
- utilise des posologies faibles ou fortes.
- traite pendant des périodes brèves ou longues.
- parfois découvre une nouvelle indication et s'en fait le défenseur enthousiaste.

Au-delà d'une "pratique" que l'on retrouve, du reste, de façon plus ou moins similaire dans d'autres branches de la médecine et où l'art thérapeutique apparaît comme une sorte de "cuisine" dont les recettes individuelles dictées par l'expérience assurent à leurs auteurs des succès appréciables ; au-delà même d'une longue tradition qui nous a enseigné à traiter plutôt le malade que la maladie, il nous faut quand même nous interroger.

Quelle est la justification de ces posologies allant pour la même indication du simple au mille ?

Quel est le sens de ces controverses au sujet de la durée du traitement des psychoses chroniques ?

Faut-il croire vraiment ces affirmations péremptoires qui rejettent parfois comme vulgaire placebo tel produit que l'on connaissait bien et appréciait depuis longtemps ?

Que penser de ces épisodiques remises en question complètes de la chimiothérapie ?

Mais surtout quel est le bilan de ces 18 premières années de l'ère chimiothérapique ?

N'assiste-t-on pas, après des succès foudroyants et malgré l'introduction de nouveaux produits, à une stagnation, à un épuisement des possibilités offertes par les neuroleptiques ?

Certes le bon sens et l'expérience peuvent permettre de répondre à quelques-unes de ces questions, mais ce genre d'argument risque de ne pas convaincre et l'on est en droit d'exiger de tout essai une justification plus rigoureuse, conforme aux normes scientifiques.

Après avoir situé la place et le rôle de la clinique dans l'expérimentation de tout nouveau médicament, nous rappellerons les divers types d'essai et en fonction de leurs exigences méthodologiques propres nous examinerons la valeur scientifique d'un certain nombre de publications consacrées aux essais et à l'utilisation d'un neuroleptique connu et efficace.

Au terme de cette étude, et plutôt que de tirer de notre critique des conclusions pessimistes, nous essayerons de dégager les difficultés spécifiques de l'essai thérapeutique chez le psychotique et de proposer des solutions possibles, guidé par le souci d'une utilisation plus efficace et plus rationnelle des neuroleptiques.

HISTORIQUE

La phase des essais cliniques constitue en psychopharmacologie comme dans les autres domaines de la thérapeutique, l'étape déterminante de l'expérimentation. C'est elle seule qui permet d'infirmer ou de confirmer les données expérimentales préalables et d'apprécier les effets secondaires du nouveau produit. Mais, cette phase, si elle occupe bien dans l'expérimentation la place la plus importante, n'en est plus que l'étape finale, ne la résume plus. On mesure là le chemin parcouru depuis la période historique où la clinique presque seule permettait l'introduction dans la thérapeutique des principales catégories de psychotropes. Cette histoire mérite d'être rappelée.

On connaît en général celle de la Chlorpromazine dont l'action propre fût isolée par DELAY et DENIKER de celle du "cocktail lytique" de LABORIT et qui se montra efficace aussi bien dans le traitement de l'excitation maniaque que dans les états de confusion mentale, montrant qu'elle possédait des actions antipsychotiques complexes.

La découverte de l'Imipramine est également à porter au crédit de l'expérimentation clinique. Ce produit, essayé d'abord par KHUN, comme un nouveau neuroleptique (son nom de thymoleptique en indique toujours l'appartenance initiale) se révéla être une substance ayant à peu près les mêmes propriétés que la Chlorpromazine mais d'activité médiocre ; et c'est à la méticulosité de l'expérimentateur, l'essayant alors dans des dépressions endogènes, que l'on doit la découverte de ses remarquables propriétés thymoanaleptiques.

C'est enfin, grâce aux cliniciens attentifs qui avaient noté les modifications thymiques des tuberculeux traités par l'Iproniazide que fût soupçonnée l'existence d'un effet psychotrope de ce chef de file des IMAO.

C'est à ces résultats brillants de l'essai clinique que l'on doit le développement d'une pharmacologie expérimentale. Une accusation d'imprévoyance portée à l'encontre de cette discipline serait donc injuste car, ainsi que le remarquent BOISSIER et SIMON (55) à propos de la Chlorpromazine "si les études des pharmacologues avaient été impuissantes pour prédire l'action thérapeutique, il est impossible de leur en tenir rigueur étant donné qu'il s'agissait d'un groupe pharmacologique inconnu et qu'il n'était pas raisonnablement possible de rechercher donc, de découvrir une telle propriété". Notons alors le progrès considérable qui consiste à déceler sur l'animal les propriétés psychotropes

grâce à la psychopharmacologie prévisionnelle systématique de toutes les molécules nouvelles. L'essai clinique ainsi déchargé de ce rôle "historique" de dépistage va avoir alors une fonction beaucoup plus rigoureuse dans sa démarche, mais plus limitée dans son objectif qui sera de promouvoir des produits de plus en plus actifs, de plus en plus sélectifs, de mieux en mieux tolérés ; c'est-à-dire de déceler des différences fines et seule une méthodologie rigoureuse peut y parvenir.

ETAPES PREALABLES

Avant de préciser la place de la clinique dans l'expérimentation et de discuter son rôle, il nous semble essentiel d'indiquer rapidement quelles sont dans le déroulement de l'essai, les étapes qui précèdent le passage à l'expérimentation humaine.

Nous n'insisterons pas sur les problèmes soulevés par la synthèse des nouvelles molécules, il s'agit, le plus souvent, à partir d'une structure commune, de substitutions diverses destinées à former des dérivés à activité plus forte ou plus spécifique. La connaissance de ces structures est toujours intéressante, mais elle n'est pas nécessaire, la classification psychopharmacologique reste clinique et les exemples sont nombreux de produits structuralement très proches ayant des actions différentes, voire opposées, (Chlorpromazine et Imipramine par exemple) ; ou de produits chimiquement très éloignés, ayant des effets cliniques superposables, par exemple l'Etumine dont "la conformation moléculaire correspond aux structures qui n'ont été trouvées que chez les médicaments tricycliques d'action antidépressive" BENTE et Coll. (51), et les neuroleptiques majeurs (Chlorpromazine, Halopéridol, Levopromazine), KAMMERER et Coll. (82).

La psychopharmacologie prévisionnelle va, par contre, nous arrêter un peu plus, car elle nous semble bien constituer ce moment privilégié du nécessaire dialogue entre le clinicien et le pharmacologue. Ce dialogue exige du clinicien chargé de l'expertise, la connaissance des techniques utilisées sur l'animal et un jugement sur leurs valeurs respectives. L'impossibilité de reproduire chez l'animal une pathologie mentale quelconque puisqu'on ne peut provoquer chez lui que des troubles du comportement dont l'interprétation est hasardeuse et toujours taxable d'anthropomorphisme, a conduit les pharmacologues à mettre au point une série de tests. Ceux-ci ont été construits par équivalence, "en se référant à la clinique, en opérant par rapport à des substances dont l'activité est connue tant du point de vue expérimental que du point de vue clinique", BOISSIER (56).

Ces tests groupés en batterie, car aucun n'est vraiment spécifique, permettent de prévoir avant tout essai chez l'homme, si la molécule étudiée aura une action psychotrope, de la classer dans un des groupes de la classification de DELAY et DENIKER, et de préciser la nature et l'intensité des éventuels effets secondaires. Voici, à titre d'exemple, la liste des tests qui permettent à BOISSIER, SIMON et Coll. (54), de prédire une activité neuroleptique :

1er groupe d'épreuves.

Ces épreuves reposent sur l'observation de l'animal en situation libre, c'est-à-dire de l'animal déposé dans une enceinte où il a la possibilité de faire ce qui lui plaît.

a - Actométrie selon une technique dérivée de celle de Dews : comptage du nombre de passages d'une souris devant deux rayons lumineux perpendiculaires, une seule souris étant déposée dans chacun des six compartiments de l'appareil.

b - Test de l'évasion : des souris sont déposées par groupe de 4 dans une enceinte dont elles peuvent s'évader par un plan incliné grillagé. On détermine le nombre de "sorties" par animal pendant un temps donné.

c - Méthode de la planche à trous : cette méthode consiste à déposer une souris naïve sur une planche en bois percée de 16 trous. L'animal se déplace sur la planche et de temps à autre plonge la tête dans un trou. On détermine pendant 5 minutes le nombre de trous explorés. Les résultats représentent la moyenne portant sur 6 à 10 animaux par lot.

2ème groupe d'épreuves.

a - Test de la traction.

b - Test de la tige tournante.

c - Test de la cheminée.

3ème groupe d'épreuves.

Toxicité de groupe à l'amphétamine : des lots de 10 souris sont placés dans une enceinte de dimensions réduites et chacun des animaux reçoit une dose de dexamphétamine qui serait susceptible de tuer 80 % à 100 % des animaux si elle était injectée seule.

4ème groupe d'épreuves.

a - Potentialisation du sommeil au mébubarbital : les souris groupées par lot de 10 reçoivent une dose infra-hypnotique (20 mg/kg) de mébubarbital sodique par voie intra-péritonéale.

b - Réendormissement après sommeil primaire au chloral chez le rat.

5ème groupe d'épreuves.

a - Action cataleptique chez le rat.

La catalepsie est évaluée après injection intra-péritonéale, selon la technique qui consiste à tenter le croisement des pattes homolatérales chez le rat et tout animal capable de prendre cette position est considéré comme cataleptique.

Une large échelle de doses est utilisée systématiquement, certaines de celles-ci étant supérieures à la dose cataleptique 100 %, dans le but de mettre en évidence des phénomènes tasikinétiques.

6ème groupe d'épreuves.

a - Mesure de la température rectale chez la souris.

b - Action adrénolytique.

Cette action est évaluée d'une part au niveau de la vésicule séminale du cobaye et d'autre part au niveau de la pression artérielle du chien.

c - Action antiapomorphine.

Cette action est évaluée en cherchant la dose susceptible de s'opposer aux réactions de rongement et de léchage provoquées par l'apomorphine chez le rat.

Mais le clinicien devrait être de plus, capable de connaître la valeur relative de ces différentes épreuves (ce que le protocole expérimental qu'on lui soumet, n'indique pas le plus souvent).

Citons encore BOISSIER, SIMON et Coll. "Ces tests n'ont pas tous la même valeur et il apparaît en particulier que les épreuves de la traction, de la tige tournante et de la cheminée n'ont qu'un intérêt réduit. Par contre, les méthodes d'exploration nous semblent d'un puissant intérêt. La recherche d'une action cataleptique apparaît également fondamentale dans l'étude préliminaire d'un neuroleptique et doit permettre, en cas de doute, d'éliminer une action thymoanaleptique, les substances douées d'une telle propriété étant régulièrement anticataleptigènes".

Ainsi, les neuroleptiques apparaissent-ils définis, sur le plan de la pharmacologie animale, comme des substances :

"1. Qui diminuent la motilité et l'exploration, même à des doses qui, apparemment, ne modifient pas le comportement. Cette action aux très faibles doses est particulièrement sensible pour l'exploration (action phylopeustialytique).

2. Sauf aux doses pré-mortelles, ils ne provoquent pas de sommeil, mais potentialisent régulièrement et fortement les hypnotiques même lorsque ceux-ci sont utilisés à doses infra-hypnotiques.

3. Ils provoquent chez le rat, à dose suffisante, une catalepsie importante ainsi qu'une ptose des paupières.

4. Ils abaissent la température centrale.

5. Ils exercent un effet protecteur important vis-à-vis de la toxicité de l'amphétamine chez les souris groupées.

6. Ils agissent au niveau des récepteurs adrénergiques et cholinergiques, mais une propriété domine dans ce domaine : ils inhibent les réponses au niveau des récepteurs α adrénergiques. Certains neuroleptiques rendent inefficace l'excitation du sympathique ; les autres sont adrénolytiques et même adrénalinoverseurs.

En outre, ils s'opposent à certains syndromes d'hyperexcitabilité du système nerveux central (mouvements stéréotypés de la sphère buccale - Zwangsnagen - provoqués par l'apomorphine ou l'amphétamine, folie morphinique du chat, souris tournantes), ils provoquent l'extinction rapide du conditionnement et sont des synchronisants des tracés électroencéphalographiques". BOISSIER (56).

Cette méthode de tri a pour avantage la rapidité, et pour des expérimentateurs entraînés, la facilité d'exécution. Elle possède aussi des inconvénients : outre l'absence d'un test spécifique de l'action antipsychotique, elle connaît une limitation interne plus grave, qui est de ne trouver que ce qu'elle cherche, c'est-à-dire des produits proches les uns des autres. Il y a là certes, matière à progrès dans l'introduction de produits plus actifs, plus spécifiques, mieux tolérés. Mais, comme le font remarquer BOISSIER et SIMON (55) : "Il est évident que si on découvre un jour un médicament actif par exemple sur la schizophrénie, qui agisse par un mécanisme différent des neuroleptiques connus, ces méthodes seront probablement impuissantes à déceler à priori son activité".

Le nouveau neuroleptique va être encore l'objet de multiples vérifications notamment d'ordre pharmacocinétiques, étudiant chez l'animal, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du médicament. Ces renseignements doivent être connus du pharmacologue clinicien, puisqu'il devra obligatoirement étudier ces mêmes aspects chez l'homme.

DIVERS TYPES D'ESSAIS

Il existe divers types d'essais qui constituent les phases successives de l'expérimentation.

On distinguera avec LEYRIE (93) :

- A - L'expertise médico-légale
- B - Les études extensives et approfondies
- C - L'étude générale et complète des problèmes soulevés par la nouvelle action thérapeutique.

Nous définirons d'abord les buts et les méthodes de l'expertise, puis nous indiquerons le rôle possible de la clinique dans l'approche théorique du processus thérapeutique. Nous nous réserverons d'examiner enfin, de façon très attentive, la méthodologie des études extensives, l'étude critique de son utilisation constituant, à notre avis, la partie la plus intéressante de cette étude.

L'expertise, confiée à des experts agréés, doit d'abord décider si le nouveau produit est "dénué de danger pour la santé des personnes", c'est la phase I, celle des essais de tolérance.

La phase II est celle des études pilotes et d'orientation des indications thérapeutiques. Elle doit fournir un début de réponse à la 2ème question auquel l'essai doit répondre : le nouveau produit est-il - doué d'une activité thérapeutique nouvelle ?

- ou se montre-t-il "plus actif, plus spécifique ou plus maniable que les médicaments existants" ?

En fait, pour DENIKER (70), ces deux phases sont indissolubles car "il n'est pas possible qu'une étude de tolérance puisse se faire sans aucune visée thérapeutique, ni qu'une étude clinique puisse se poursuivre si la tolérance n'est pas suffisante". La tolérance du nouveau produit va être appréciée, d'abord par un examen clinique au moins quotidien, examen psychiatrique et somatique complet appréciant le niveau de conscience, recherchant les effets végétatifs (prise du pouls, de la température, de la pression artérielle) et surtout particulièrement attentif à la découverte de signes neurologiques.

Examens complétés, si possible, par l'enregistrement combiné (technique polygraphique) de l'E.E.G., de l'E.C.G., de la

respiration etc ... et par l'étude de la tolérance biologique (hépatique, métabolique). Cette prudence est obligatoire à cette phase précoce de l'essai car le risque d'une discordance entre la tolérance animale et humaine - du fait d'un métabolisme différent - ne peut jamais être exclue à priori.

DENIKER (68) donne ainsi l'exemple du Ditrane retiré immédiatement devant la constatation de troubles respiratoires graves accompagnés de signes d'irritation pyramidale, alors que les autres paramètres de surveillance en particulier l'E.E.G. n'étaient pas modifiés.

Souvent, les conclusions sont moins nettes et si le produit est par ailleurs indispensable, on pourra se contenter de recommander la prudence aux utilisateurs.

Ainsi, la découverte du rôle "activateur" des Imipraminiques sur l'E.E.G. doit-elle être signalée avant l'utilisation du produit chez les épileptiques.

Notons que les autres techniques neuro- ou psychophysiologiques :

- étude de la fréquence critique de fusion de la lumière stroboscopique,
- des réflexes psychomoteurs,
- des réflexes conditionnels,

se révèlent ici beaucoup trop sensibles pour évaluer les actions différentielles des drogues psychotropes. L'E.E.G. non plus, en dehors des renseignements qu'il apporte sur la tolérance de l'encéphale vis-à-vis du produit, ne permet à l'heure actuelle aucune prédiction des indications thérapeutiques. Il constitue par contre, un apport intéressant, malgré des résultats encore très restreints, à l'étude théorique du mode d'action des psychotropes.

L'étude pilote repose, en fait, essentiellement sur la clinique par "une triple sélection" - DENIKER (68).

- des composés à étudier,
- des malades à traiter,
- des cliniciens chargés de l'expérimentation.

A - La sélection des médicaments à expérimenter est faite après étude du dossier expérimental et c'est à ce stade que le clinicien doit être capable d'engager le dialogue avec le pharmacologue pour lui faire préciser :

1) La position du produit par rapport au groupe de médicaments déjà connus dont il est proche.

2) Les données de l'étude pharmacologique préalable, s'il est nouveau.

La sélection proprement dite, s'effectue alors en considérant :

- L'originalité du produit d'après ses indications prévisibles.
- Son efficacité prévisible.
- Ses risques prévisibles.

La procédure même de l'essai n'est pas univoque, elle dépend ainsi :

a) de la puissance prévisible, et il faudra faire une étude très rigoureuse de la tolérance, si le produit est présumé puissant. Par contre, s'il est supposé faible, il faudra absolument songer à des essais compliqués avec contrôle de l'effet placebo et évaluation statistique (cas des tranquillisants).

b) suivant les propriétés que l'expérimentation animale a pu prévoir on choisira les malades en fonction des indications prévisibles pour procéder ensuite du prévisible vers l'imprévisible (cf. l'exemple cité de la découverte de l'action thymoanaleptique de l'imipramine).

B - Sélection des malades à traiter. La condition suffisante est que l'on se mette d'accord sur le diagnostic (qu'il soit au moins syndromique). La difficulté qui tient aux différences de nosologie, selon les expérimentateurs, pouvant être résolue par l'accord d'un ensemble d'observateurs (sur le diagnostic et sur l'évaluation des résultats).

L'identification clinique du nouveau neuroleptique repose alors sur 3 types d'actions thérapeutiques :

- 1) sédative et antimaniaque
- 2) antipsychotique avec réduction des manifestations délirantes et hallucinatoires
- 3) désinhibitrice notamment sur l'inertie des schizophrènes, sur l'athymie.

Il faut leur ajouter un 4ème élément qui est l'apparition d'effets neurologiques spécialement extra-pyramidaux.

Nous reproduisons ici la composition des catégories nosologiques qui apparaissent nécessaires selon DENIKER (70) à une évaluation de neuroleptiques avec "le nombre minimum et optimum de cas permettant déjà quelques calculs statistiques".

1) Manies ou excitations expansives	3 à 7 cas
2) Psychoses aiguës (confusion, bouffées délirantes, schizophrénie aiguë)	7 à 10 cas
3) Schizophrénie des 3 types, évoluant depuis moins de 5 ans	7 à 9 cas
4) Schizophrénie de plus de 5 ans	5 à 7 cas
5) Autres psychoses chroniques (interprétatives et hallucinatoires)	3 à 7 cas
Total	25 à 40 cas

L'évaluation des résultats se fait par la technique que nous reverrons, des symptômes ou syndromes cibles.

L'effet du neuroleptique étant reconnu, il faudra s'efforcer de déterminer la courbe dose-réponse, de dégager quelques indications thérapeutiques plus précises et de fixer déjà l'ordre de grandeur des paramètres statistiques, ce qui facilitera les études approfondies.

La 3ème sélection est celle des cliniciens expérimentateurs, leur choix apparaît fondamental LEHMAN (91), nous nous réservons d'y insister ultérieurement.

*
* *

L'étude des problèmes théoriques soulevés par le nouveau produit, ou plus généralement par la famille à laquelle il appartient, exige une approche très diversifiée réalisée au mieux par une équipe multidisciplinaire. L'élucidation d'un mécanisme d'action peut se faire, en effet, par des approches très différentes selon le niveau auquel on s'intéresse. Au niveau intime de la détermination des sites d'action et des circuits métaboliques, interviennent la neurophysiologie et la biochimie. Ces investigations peuvent s'exercer grâce à la pharmacologie qui est intervenue en créant des modèles de préférence sensibles à des médicaments dont l'activité a déjà été reconnue chez l'homme.

La clinique a également son mot à dire dans cette approche théorique, mais il convient de définir avec soin la nature des problèmes auxquels elle veut s'attaquer. Certains sont, à l'évidence, du domaine scientifique ; ils requièrent donc obligatoirement une méthodologie rigoureuse.

Citons les travaux consacrés aux rapports entre l'activité psychotrope et les effets neurologiques (extra-pyramidaux) des neuroleptiques ; dans un ordre d'idée similaire, ceux comportant une réflexion

xion théorique sur les associations de neuroleptiques dits de gauche (plutôt sédatifs et ne provoquant que peu de manifestations extra-pyramidales) à des neuroleptiques dits de droite (plus incisifs et plus aptes à provoquer ces mêmes manifestations).

Mais, d'autres questions qui semblent à première vue être du domaine spéculatif, doivent également bénéficier d'un traitement plus scientifique. On connaît les problèmes soulevés par les modifications de la symptomatologie des psychoses traitées, par exemple: les évolutions cycliques avec symptômes de la série maniaco-dépressive observées lors du traitement de certains schizophrènes. La réalité de ces modalités cliniques nouvelles, si elle était établie avec certitude, pourrait ainsi constituer un apport nouveau à la discussion du vieux problème des psychoses unipolaires.

On conçoit également l'intérêt qu'il y aurait à vérifier la réalité d'une action véritablement dépressive de certains neuroleptiques ou, au contraire, à établir sans ambiguïté le pouvoir antidépresseur de tel autre produit récemment proposé.

De très nombreux problèmes ne peuvent ainsi être valablement résolus que par des études statistiques rigoureuses; citons les études sur la validité des chimiothérapies prolongées grâce à l'examen des taux de rechute à l'arrêt du traitement; ou l'évaluation des facteurs extra-pharmacologiques intervenant dans la réponse thérapeutique grâce à la prise en considération de l'effet placebo. Certes, il ne saurait être question de tout mettre en chiffres, d'une part comme on l'a dit, la statistique, si elle est un bon serviteur, peut être un bien mauvais maître, d'autre part, la nature même de certains problèmes, interdit toute méthodologie quantitative. Il serait ainsi absurde de vouloir discuter, chiffres en mains, de certains jugements de valeur, par exemple la signification favorable donnée par tel psychiatre à l'apparition d'un délire chez un de ses psychotiques traités. Il reste néanmoins, que de très nombreux problèmes traités de façon quasi philosophique, nécessiteraient en fait, une approche plus méthodologique. La lecture des publications comprenant une réflexion théorique constitue, au fil des ans, le miroir de l'évolution des idées et des préoccupations du moment. On y décèle la tentation pour certains, de trouver auprès de l'essai thérapeutique, considéré comme facteur objectif d'appréciation, la justification de leurs hypothèses. Quand celles-ci conduisent à des remises en question radicales de la chimiothérapie, la vigilance s'impose et l'examen sera alors plus attentif à la valeur scientifique de la démonstration qu'aux paradoxes de la spéculation.

ETUDES EXTENSIVES ET APPROFONDIES

Les exigences des études extensives et approfondies sont beaucoup plus "lourdes" que celles des études pilotes. Nous avons emprunté à l'ouvrage classique de SCHWARTZ et Coll. (112) les grandes lignes d'une méthodologie dont il faut souligner la complexité.

Le but essentiel doit être d'étudier "l'efficacité du nouveau traitement par comparaison avec l'absence de traitement ou de le mettre en balance avec des traitements classiques. D'où la nécessité d'un essai comparatif". Les malades seront donc répartis en deux ou plusieurs groupes le plus souvent entre un groupe traité et un groupe témoin (soit non traité, soit recevant le meilleur traitement classique connu).

Le ou les critères de comparaison étant fixés, l'avantage d'un des deux traitements ne pourra être admis que si on peut prononcer un jugement de signification et un jugement de causalité. Le jugement de signification permet de dire si la différence observée, peut résulter des seules fluctuations d'échantillonnage ou, si, au contraire, elle est significative. Le jugement de causalité permet alors d'attribuer cette différence significative à la différence des deux traitements "seulement dans la mesure où les 2 groupes considérés sont, à part l'administration du produit, strictement comparables à tous points de vue".

La constitution de groupes comparables est donc une exigence sine qua non, mais sa réalisation représente une des difficultés majeures de l'essai. La solution classique du tirage au sort (randomisation) affectant de façon aléatoire les malades à chacun des traitements, permet de constituer des groupes aussi semblables que possible pour "l'ensemble de tous les caractères connus ou inconnus des sujets".

Encore faut-il maintenir cette comparabilité :

1) Dans l'évolution de la maladie. Celle-ci risque en effet, d'être différente si le malade et/ou son entourage, connaissent le traitement administré ; (soit en raison des diverses répercussions "matérielles" que cette connaissance entraîne sur son mode de vie, soit surtout par effet placebo). Il faut donc que le traitement soit ignoré du malade et l'essai devra être anonyme (ou à l'aveugle). Mais dans ce cas, l'évolution risque encore d'être différente selon que le médecin (ou le personnel) connaissent ou non le traitement. L'essai devrait donc être doublement anonyme (en double aveugle).

2) On retrouve les mêmes exigences d'anonymat pour maintenir la comparabilité au moment de la mesure de l'évolution de la maladie et à moins d'utiliser un critère objectif, il faudra faire porter le jugement par une personne ignorant à quel groupe appartient le malade :

- Le juge sera alors un tiers (ni le médecin, ni le malade) et la lecture sera dite anonyme.

Si le juge est le malade, il faut qu'il ignore à quel groupe il appartient, les traitements seront donc administrés sous des formes indiscernables : c'est l'essai qui sera anonyme.

Enfin, si le juge est le médecin, il devra, en plus, ignorer lui aussi le traitement donné, l'essai sera à double anonymat.

Les groupes considérés étant à part, l'administration du traitement "toutes choses égales d'ailleurs" on sera donc finalement autorisé, s'il existe des différences significatives, à porter un jugement de causalité. Ces conclusions statistiques moyennes ne permettent cependant pas d'envisager le cas particulier des malades pour lesquels le traitement est franchement meilleur ou défavorable. Il faut alors rechercher l'existence de certaines caractéristiques de ces malades et envisager des analyses par sous-groupes.

SCHWARTZ et FLAMANT (113) ont complété cette méthodologie bien connue par une distinction supplémentaire entre deux types d'essais, qui étaient jusqu'à présent confondus dans le modèle classique : la méthode explicative et la méthode pragmatique.

La méthode explicative est faite pour apporter une réponse sur le plan de la compréhension et de la connaissance, (mise en évidence d'un mécanisme d'action, biochimique par exemple). Elle vise à savoir si un nouvel agent est actif (par exemple si une légère modification de structure change l'efficacité biologique d'un produit). Il faudra donc le comparer à l'absence de traitement. La population de malades devra être bien homogène et sensible. On choisira comme critères, des indices à signification biologique. Le mode de comparaison vise à savoir s'il existe une différence entre les 2 traitements. Les conclusions obtenues ne sont pas nécessairement extrapolables à la population hétérogène de la pratique courante.

La méthode pragmatique, à l'inverse, n'est pas destinée à faire progresser la recherche fondamentale mais à mieux traiter les patients. Par exemple à savoir si un nouveau traitement est plus intéressant que le meilleur traitement classique auquel on le compare. La population de malades devra être celle à qui on compte ensuite extrapoler les conclusions. Les critères retenus devront inclure le point de vue du malade et tenir le plus grand compte des inconvénients du traitement. C'est dire que le mode de comparaison appartient là au domaine général des processus de décision.

ETUDE CRITIQUE

Nous allons maintenant aborder le vif de notre sujet qui est l'étude critique d'une cinquantaine de publications concernant la fluphénazine. C'est à plusieurs desseins que nous avons choisi ce neuroleptique.

D'abord, il est bien connu et largement utilisé, ce qui nous a permis de recueillir de nombreux avis avec un recul très suffisant. Ensuite, c'est un médicament globalement considéré comme efficace et il nous a paru intéressant de connaître les raisons de son succès, les étapes de sa promotion. C'est également un produit largement utilisé dans plusieurs pays, ce qui permet de recueillir des avis supplémentaires. C'est enfin, sous sa forme d'oenanthate le premier et le seul neuroleptique à effet prolongé actuellement commercialisé dans notre pays.

Ces publications concernent pour la plupart la fluphénazine et pour une dizaine la forme à effet prolongé. Les premières s'échelonnent, sur une dizaine d'années ; les secondes, sur presque 4 ans. Nous avons également analysé 11 publications étrangères : (45) (65) (76) (77) (78) (81) (90) (106) (110) (115, 117).

Ces publications sont de valeur très inégales. Certaines, bonnes, se rapprochent d'un idéal méthodologique, d'autres, sont très insuffisantes de ce point de vue. Nous les laisserons anonymes car nous sommes maintenant si conscients des problèmes rencontrés par l'essai en psychiatrie et par la difficulté des solutions à proposer qu'il nous semble préférable de comprendre plutôt que de condamner.

La très grande majorité des publications que nous avons analysées ne peut valablement prétendre au titre d'essai. Beaucoup ne sont que des impressions sur l'utilisation du produit. D'autres, parce qu'elles ne comportent pas de groupes de contrôle ne seraient, finalement, que des études pilotes. Mais l'absence de groupes de contrôle n'implique pas une absence de comparaison. PICHOT (97) citant l'exemple de la disparition de l'agitation du maniaque sous neuroleptique, s'en explique parfaitement "si le psychiatre rapporte les faits à l'action de la drogue, il tient compte de son expérience clinique qui lui dit qu'il est invraisemblable qu'une telle modification puisse être le fait d'un facteur autre que la drogue".

Néanmoins, cet argument d'évidence, ne prend toute sa valeur que dans le cas d'une modification de grande amplitude : lors de la première introduction d'un traitement très actif (par exemple la Chlorpromazine en psychiatrie).

La situation actuelle de l'évaluation des neuroleptiques dans les psychoses chroniques est donc bien différente et le contrôle de l'action thérapeutique dont la nécessité est admise par tous, ne peut être réalisée que par des études comparatives.

L'ambition des publications apparaît donc déjà excessive par rapport à la méthodologie classique ; que penser alors des prétentions explicatives de certains essais, quand avons-nous vu la nécessité dans ce cas d'une "méthode explicative" réclamant presque les conditions du laboratoire ? Mais, peut-on d'ailleurs utiliser la méthode explicative en psychopharmacologie clinique ? Nous hésiterons à répondre affirmativement tant sa réalisation nous semble réunir le maximum de difficultés : - Il est presque impossible d'affirmer que les malades forment un groupe homogène.

- Les critères d'évaluation n'ont jamais une signification biologique.

- La comparaison avec un groupe de contrôle sous placebo est difficilement réalisable.

Par contre, l'essai pragmatique qui est plus souple que l'essai classique peut constituer un modèle valable, mais à la condition que les cliniciens expérimentateurs sachent limiter leurs ambitions. Il n'en reste pas moins, que l'essai devra être comparatif, avec des exigences méthodologiques élevées, donc bien différent des essais habituels dont il ne représente nullement la réhabilitation.

C'est donc par rapport à ces exigences méthodologiques que nous allons pouvoir apprécier la valeur des publications sur lesquelles nous nous sommes penchés. Nous examinerons d'abord les problèmes concernant l'objet même de l'essai : c'est-à-dire quels traitements appliquer et à quels malades.

LES TRAITEMENTS

Les publications examinées donnent presque toutes la description des posologies utilisées :

unique (faible ou forte),
ou variable (sous forme d'un tableau donnant la gamme de posologies).

Il y a là accord avec l'exigence classique d'une définition la plus objective possible du protocole permettant la reproduction de l'essai.

Les raisons ayant conduit au choix de la posologie sont également fréquemment mentionnées. Ainsi, on apprend que c'est à la demande des cliniciens et parce que la formule de la fluphénazine permettrait de penser à une action neuroleptique que ce produit, utilisé jusqu'alors à faibles doses comme tranquilisant, fait l'objet d'une nouvelle série d'essais à fortes doses pour confirmer cette hypothèse.

Mais la définition de ces fortes doses varie beaucoup selon les auteurs, - l'un fait varier ses posologies de 1 à 500 mg et convient d'appeler posologies hautes celles qui dépassent 75 mg.,

- un autre distingue des doses moyennes de 50 à 150 mg, fortes de 250 à 350 mg, fortissimo de 500 à 600 mg.

Il est bien évident qu'il est alors difficile de comparer des essais ou de les utiliser pour une étude coopérative. La première recommandation sera donc qu'il y ait accord sur la définition des termes employés.

Plus grave apparaît la faute qui consiste à oublier de préciser si les différentes posologies utilisées correspondent à des groupes différents de malades, doses établies par exemple en fonction du poids, de l'âge, du sexe, etc ... ou si la gamme des posologies n'est qu'une classification à postériori de posologies individuelles.

Il faut aussi préciser les modifications éventuelles apportées aux posologies initiales avec le sens et les raisons de leurs variations :

- soit qu'il s'agisse de posologies progressives prévues par le protocole de l'essai.

- soit de modifications apportées en fonction des résultats ou de la tolérance (c'est parfois légitime nous le verrons).

Mais il faut encore fournir une justification à ces modifications.

La durée du traitement doit également être précisée et justifiée, de même que sa date d'application par rapport aux thérapeutiques antérieures. Le nouveau traitement impose en effet une période d'épuration qui est exceptionnellement observée. On sait que la durée d'imprégnation par les neuroleptiques peut être très prolongée (ne cite-t-on pas l'exemple de la persistance, dans l'organisme, de métabolites de la Chlorpromazine un an après son administration). Sans aller jusqu'à ce délai (qui ne coïncide du reste nullement à une persistance de l'activité thérapeutique), il faudrait néanmoins observer systématiquement une période de sevrage, d'un mois minimum, pour se prémunir contre ce risque (seule la publication (17) mentionne cette précaution.

Les associations d'autres thérapeutiques doivent faire également l'objet d'un contrôle. Si généralement on précise bien le nom des médicaments associés et les doses par contre, les raisons pour lesquelles on a eu recours à ces associations demeurent souvent mystérieuses.

KURLAND et Coll. (87) retrouvent trois motifs majeurs aux associations :

- améliorer un résultat stationnaire
- obtenir une action plus large en visant d'autres symptômes cibles
- lutter contre les effets secondaires.

Mais surtout, il indique les précautions particulières à prendre en cas d'associations médicamenteuses.

Ainsi, il faudrait préciser exactement le moment de l'introduction du traitement associé :

- dès le début (association systématique)
- ou en cas de résultat insuffisant ; mais a-t-on alors attendu suffisamment ? A-t-on épuisé toutes les possibilités posologiques du premier traitement ?

En fait, le problème essentiel posé par les associations est celui de leur légitimité. Suffit-il de les signaler avec les raisons de leur introduction, pour être en règle avec les exigences méthodologiques de l'essai ? A-t-on le droit d'associer ?

Le problème est du reste le même quand on associe des thérapeutiques non médicamenteuses ; ainsi une des publications (18) consacrée à l'évaluation d'une association systématique de Fluphénazine et de Thioridazine indique que dans un grand nombre de cas, on a

dû associer des électro-chocs , il y a là encore , constitution d'un sous-groupe dont , d'une part , il faudrait tenir compte au moment de l'évaluation , des résultats et qui , d'autre part , dans une étude comparative , ne permettrait plus la comparabilité des groupes .

Enfin , l'administration de traitements adjuvants , à moins d'être certain de leur peu d'importance , appelle les mêmes réserves , ainsi en est-il des "correcteurs" antiparkinsonniens dont on ne peut pas encore affirmer à l'heure actuelle qu'ils n'interviennent que sur les effets secondaires gênants . C'est pourquoi la description des "correcteurs" associés , avec leur modalité d'utilisation :

systématique , à titre préventif ,
ou à la demande

est loin d'être suffisante .

Ainsi , la description minutieuse de tous les éléments du traitement apparaît comme le premier temps , essentiel , du protocole . Mais elle doit se doubler d'une justification qui dépend beaucoup du choix entre les 2 types d'essais . En attitude explicative , le choix de la dose qu'on tient pour la plus active impose une sélection rigoureuse des malades qui devront être capables de la supporter , (il faut en effet éviter à tout prix l'abandon du traitement qui interdirait de porter une conclusion) .

- la posologie sera fixe (par rapport à la maladie) :
 - : soit une dose standard pour tous les malades
 - : soit une dose ajustée (en fonction de l'âge , du poids etc ...)
- les conditions d'administration (même voie d'introduction) et le contexte (association de traitements principaux ou adjuvants) , aussi égales que possible .

Toutes ces exigences destinées à assurer une égalisation des groupes sont assez proches des conditions de laboratoire . Elles soulèvent non seulement de grosses difficultés d'application , mais sont parfois contradictoires .

En attitude pragmatique par contre , les conditions d'application du traitement sont beaucoup plus souples . La posologie peut varier en fonction de la gravité de la maladie ; et la voie d'introduction doit être la meilleure pour chaque malade et pour chaque produit . Il faut chaque fois se rapprocher au maximum des conditions usuelles d'utilisation et donner au traitement essayé "toutes ses chances" .

Ainsi , défini d'une façon souple , le traitement pourra "absorber" les modifications nécessaires à la pratique courante , que ce soient les abandons de traitement dûs à une intolérance ou l'existence de traitements associés dont on acceptera qu'ils soient intégrés dans les traitements à comparer . (Notons la différence avec la méthode classi-

que exigeant que les groupes soient, à part le traitement, "toutes choses égales d'ailleurs" . Mais, contrairement aux apparences, cette souplesse de la méthode pragmatique est souvent loin de faciliter son application : l'utilisation de doses variables complique beaucoup le protocole et introduit dans la détermination de ces doses variables des critères subjectifs liés à l'habileté du praticien . Elle rend surtout très difficile, sinon illusoire, l'utilisation de la méthode anonyme .

LES MALADES

Une définition de la population retenue pour l'essai est toujours donnée d'une certaine façon. Par contre, la qualité de cette description, qu'on attend la plus complète possible, car destinée à fixer sans équivoque, les malades "bons pour l'essai" est malheureusement trop souvent sommaire.

Ainsi, la publication (13), bien que prenant la précaution de préciser que les cas ont été choisis, ne donne aucun des critères du choix : ce n'est, certes pas, un diagnostic car "les indications retenues ont été très larges allant des troubles du caractère à la démence". Notons, par ailleurs, que cette même publication donne pour une telle population un résultat global chiffré d'amélioration ! D'autres essais portent également sur des populations comprenant de nombreux groupes nosologiques ; ainsi la publication (30) portant sur 30 cas se décomposant comme suit :

- 24 chroniques : 1 paranoïa - 1 séquelle de lobotomie - 1 éthylisme chronique avec grand appauvrissement de la vie de relation - 21 schizophrènes chroniques (19 hébéphrénocatatoniques, 2 paranoïdes),
- 6 aiguës : 1 manie délirante ; 1 bouffée délirante polymorphe ; 2 rechutes aiguës de P.H.C. ; 2 bouffées délirantes schizophréniques.

Mais là, les auteurs prennent la précaution de préciser que leur essai n'a "aucune prétention à faire oeuvre exhaustive ni significative du reste, sur le plan statistique", puisqu'il ne s'agit pour eux que d'un "sondage" dans le cadre d'une étude liminaire.

Beaucoup d'autres, au contraire, utilisent une population homogène en justifiant ce choix. Ainsi la publication (20) qui porte sur des schizophrènes chroniques : "l'homogénéité permet de réaliser une étude plus précise et plus approfondie ; la dispersion et la disparité des résultats thérapeutiques, habituellement constatées à l'intérieur d'une population hétérogène, est un écueil que nous avons pu éviter".

Mais cette recherche d'une homogénéité (?) conduit à des essais où la composition nosologique (large, hétérogène de ce point de vue), bien que, donnée avant l'essai, n'est plus prise en considération au moment des résultats. Ainsi, la publication (22) portant sur des "malades mentaux d'évolution de longue durée" ayant résisté aux traitements antérieurs, n'analyse les résultats qu'en fonction de la durée d'évolution découpée en 3 tranches :

moins de 5 ans
entre 5 et 10
plus de 10 ans.

En fait, de telles études par catégories, selon l'ancienneté de la maladie, l'âge, le sexe, le niveau intellectuel, etc ... ne constituent habituellement qu'un sous-groupe d'analyse du résultat. Ce dernier étant d'abord donné en fonction de la nosologie classique ou d'un autre critère syndromique. Ainsi, la publication (1) où "les syndromes schizophréniques ont été répartis en 2 groupes selon la dominante du syndrome d'excitation ou d'inhibition". De même la publication (42) où les malades (mentaux chroniques) sont répartis d'une part, selon l'existence d'un syndrome "déficitaire ou productif", d'autre part, selon la gravité de leur état, puisque les auteurs isolent 2 groupes :

I - "chroniques d'évolution très ancienne, hospitalisés en service fermé sans discontinuité, ayant subi sans succès de nombreux traitements et constituant un groupe voué à l'hospitalisation à vie.

II - chroniques d'évolution plus récente et moins sévère, réunissant tous les facteurs de bon pronostic, triés et choisis spécialement en fonction d'une réussite de l'expérimentation, étant donné ce que l'on connaît de l'état des malades et de l'activité spécifique de la Fluphénazine. A l'opposé du groupe I on élimina du groupe II les cas de pronostic fâcheux, et les mauvaises indications".

*

*

*

Il apparaît finalement, à l'examen de ces quelques publications, que c'est le système nosologique qui est le plus largement utilisé pour sélectionner les malades.

Mais, la nosologie, on le sait, est bâtie dans l'état actuel des connaissances, sur des éléments descriptifs, pathogéniques et étiologiques si bien que selon la proportion de ces divers facteurs, (en général intriqués), on aboutit à des systèmes nosologiques qui peuvent varier considérablement.

On a vite reconnu en psychopharmacologie, la difficulté liée à l'utilisation de nosologies différentes. Elles constituent, en effet, un obstacle presque insurmontable pour la comparaison des essais multinationaux.

On sait, par exemple, que dans la nosologie nord-américaine le terme de schizophrénie a subi, à la suite de la révision de

BLEULER et sous l'influence de l'école de SULLIVAN un "émiettement", qui a abouti à l'inflation que nous jugeons abusive du concept.

Dans le domaine des psychoses fonctionnelles, on doit à PICHOT, BAILLY et OVERALL (99), une tentative de comparaison des stéréotypes français et américains. Ce travail, qui repose sur la comparaison des concepts diagnostiques moyens d'un aréopage de psychiatres français et américains, permet d'établir une "traduction" approximative des stéréotypes employés dans les 2 pays.

Nous reproduisons ci-après un tableau comparatif qui montre que la difficulté tient d'abord à l'utilisation de concepts nationaux : en France, on parle de bouffée délirante, de psychose hallucinatoire chronique, de dépression atypique, de paraphrénies. Tandis qu'aux U.S.A., on utilise des termes comme : schizophrénie aiguë indifférenciée, schizophrénie chronique indifférenciée, schizophrénie résiduelle, état schizo affectif.

Mais cette difficulté tient également à l'existence d'une confusion sémantique due à l'utilisation d'une terminologie commune pour des concepts différents.

On peut ainsi comprendre comment une drogue que nous trouvons efficace sur une forme paranoïde, peut l'être outre-atlantique sur une forme hébéphrénique (qui représente le même concept).

Ce problème nosologique semble ne pas exister en France puisque la plupart des auteurs utilisent la même terminologie d'inspiration Kraepelinienne modifiée par les travaux de CLAUDE puis ceux de NODET et H. EY. Pour ce dernier auteur (72), la schizophrénie "est rattachée au genre des délires chroniques dont elle ne constitue qu'une espèce". La forme paranoïde en faisant partie et en constituant même le noyau. Cette conception est de plus en plus partagée, ce que les publications examinées confirment pleinement.

Il s'en faut cependant, qu'un tel consensus suffise à supprimer tous les problèmes que l'utilisation du système nosologique soulève. Une première critique d'ordre théorique vient de l'utilisation même d'une entité comme la schizophrénie - fondée sur un critère d'évolution - pour tenter d'évaluer les effets d'un traitement qui va justement bouleverser le cours naturel de la maladie, OSTAPTZEFF (95). Il s'agit là, à notre avis, d'une contradiction apparente dans la mesure où le diagnostic repose en général bien plus sur une symptomatologie évidente et où, d'autre part l'évolution favorable sous traitement de certaines maladies à fort potentiel spontané de malignité (par exemple une anémie de Biermer) n'a jamais été un obstacle théorique aux essais et n'a en tout cas, jamais conduit à une révision de la terminologie.

Dans les formes frustes, par contre, on conçoit la difficulté qu'il peut y avoir à utiliser un diagnostic comme celui de schizo-

Tableau comparatif

Stéréotypes diagnostiques français	Stéréotypes diagnostiques américains
	7 ——— Psychotic depressive
Mélancolie	4 ——— Manic-depressive, depressive
Dépression atypique	7 ———
Manie	6 ——— Manic-depressive, manic
Excitation atypique	6 ——— Chronic undifferentiated schizophrenic
	9 ——— Simple schizophrenic
	8 ——— Schizo-affective
Bouffée délirante	5 ——— Acute undifferentiated schizophrenic
Hébéphrénie	6 ——— Catatonic schizophrenic
Schizophrénie paranoïde	7 ——— Hebephrenic schizophrenic
	8 ——— Residual schizophrenic
Psychose hallucinatoire chronique	8 ——— Paranoid schizophrenic
Psychose paranoïaque	9 ——— Paranoia
	? ——— Paranoid state
Paraphrénie	?

(Pour chaque "traduction" est donnée la distance inter-profils)

phrénie dans les cas favorables où une thérapeutique entraîne la disparition complète de la symptomatologie inaugurale. L'utilisation de plus en plus fréquente pour ces formes du terme de "psychose" paraissant d'un pronostic "moins grave" que celui de la schizophrénie, s'il n'apparaît pas justifié, constitue dans les cas où cette thérapeutique est un traitement neuroleptique prolongé, un hommage (involontaire) aux progrès de la psychopharmacologie.

Les formes frustes risquent ainsi de ne pas être reconnues comme modalités particulières de la maladie et par là, ne pas être incorporées à l'essai.

Elles partagent ce risque avec, d'une part certaines formes atypiques bien connues de la schizophrénie, mais également avec certaines modalités cliniques nouvelles sur lesquelles nous voudrions insister.

Il s'agit des formes pseudopsychopathiques marquées par l'apparition d'une "disposition migratrice où le malade cherche à mener ailleurs une vie plus normale", BOREL (57).

- de formes intermittentes et périodiques avec accès espacés, séparés par des états de restitution parfois complète de la personnalité antérieure, ces formes soulevant comme nous l'avons vu, le problème de leur relation avec la psychose maniaco-dépressive.

- d'autres modalités cliniques nouvelles existent encore, qui posent, elles, moins un problème diagnostique que thérapeutique, dans la mesure où ces formes nées de la chimiothérapie et habituellement considérées comme la rançon d'une efficacité globale indiscutable, ont été exagérées par quelques-uns, qui ont ainsi, mis en doute, l'utilité d'une chimiothérapie prolongée.

Un certain nombre de tableaux résiduels apparaissent ainsi "reliquat irréductible de la maladie", DELAY, DENIKER (67).

Il s'agit soit de syndrome schizophrénique à minima FOLLIN (73) où persistent, "sur un fond de neutralité affective, quelques bizarreries de conduite, une propension au rationalisme morbide et à l'autisme, parfois même un délire mais estompé, peu actif."

Ces formes frustes semblent assez proches des comportements de passivité décrits par BALVET (48), "rétrécissement de l'horizon des intérêts, hypoboulie, diminution de la fluidité de la pensée, persévération de certains schémas et contenus, appauvrissement des fonctions d'anticipation".

Dans d'autres cas, c'est un tableau pseudo-névrotique qui est réalisé là "la mobilisation des défenses de la personnalité se trouve exprimée sur un mode plus conscient et en tout cas, plus communicable" PERON-MAGNAN (101) ; cette conscience retrouvée peut être à l'ori-

gine d'états dépressifs réactionnels aux difficultés rencontrées lors des tentatives de resocialisation, le suicide est alors possible, souvent bien préparé et froidement exécuté.

Très différents, apparaissent, par contre, les états dépressifs précoces dûs souvent à l'utilisation de certains neuroleptiques particulièrement efficaces (butyrophénones).

Enfin, les manifestations neurologiques extrapyramidales s'associent de façon variable à ces différents tableaux "le ralentissement idéo-moteur se faisant le complice de l'athymie pour majorer le fond déficitaire", DENIKER, CONTE (69).

Mais si ces diverses formes sont parfois intriquées, elles restent quand même discernables par une analyse sémiologique soigneuse. et DENIKER (68) rapportant l'exemple d'une étude à grande échelle qui concluait que le placebo utilisé produisait une symptomatologie extrapyramidale, explique cette conclusion aberrante par une confusion vraisemblable entre l'inertie et les stéréotypies schizophréniques d'une part, l'akinésie et l'akathisie d'autre part.

C'est peut-être également à une mauvaise utilisation des données cliniques que l'on doit l'indication (non confirmée par les études ultérieures) de la fluphénazine comme anti-dépresseur, par des auteurs ayant peut-être conduit leurs essais sur des cas de dépression au sens large dont certaines devraient être "atypiques" symptomatiques d'une schizophrénie.

La maladie étant choisie, il va falloir décider si toutes les formes vont être étudiées ou certaines d'entre elles.

A cet égard, il nous semble tout à fait indispensable de distinguer les essais portant sur les psychoses aiguës et sur les psychoses chroniques.

Les essais portant sur les psychoses aiguës réunissent en effet le maximum d'avantages dans leur réalisation.

- évaluation aisée de l'impact thérapeutique car la disparition des symptômes aigus est facile à objectiver.
- rôle moindre du contexte limitant les facteurs de variabilité.

Mais surtout cette facilité est liée à l'efficacité générale des neuroleptiques (à condition d'utiliser des posologies suffisantes) vis-à-vis de ces formes aiguës. Effet favorable que l'on explique, CAZ-ZULO et Coll. (60) par l'existence et l'importance des 2 cibles les plus accessibles au traitement : l'angoisse et l'expansion délirante récente, non encore fixée.

Par contre, les malades aigus sont moins nombreux et

parfois même presque rares (cas des maniaques) si bien qu'il faudra souvent recourir à des essais coopératifs pour réunir un nombre suffisant de cas.

Les essais portant sur les malades chroniques, s'ils ne présentent pas cette dernière difficulté, en comportent bien d'autres dont la plus grave est certainement la résistance aux traitements antérieurs des formes anciennes institutionalisées (schizophrénies de plus de 5 ans d'une évolution d'un seul tenant). Dans ces conditions, vouloir juger de l'efficacité d'un traitement, quand on connaît par ailleurs les difficultés d'une évaluation objective, devient une entreprise d'emblée frappée d'un lourd handicap, puisqu'il faudrait que le nouveau produit soit très supérieur à ses précédents pour pouvoir atteindre et combattre "l'influence engourdissante", WING (118) créée par le maintien prolongé dans l'institution.

Il apparaît donc légitime d'isoler, comme les auteurs de la publication (42) le proposent, les cas d'emblée favorable de façon, à ne pas risquer de voir l'efficacité globale très abaissée par cette population peu réactive.

Le problème est évidemment le même quand un groupe de malades se montre particulièrement réceptif. Un résultat global où ce groupe est dilué dans un groupe beaucoup plus vaste, risque alors de masquer l'efficacité réelle du produit. Il apparaît donc peu souhaitable de fournir ainsi des résultats globaux, d'autant que la composition numérique des groupes, intervient et comme le remarquent les auteurs de l'étude coopérative (52) : "Si la drogue comme il est habituel a une efficacité différentielle en fonction du diagnostic, on peut faire varier à volonté le résultat final en modifiant la proportion des sujets des différentes catégories". D'une façon plus générale, c'est insister sur l'obligation de se soumettre au protocole et de ne pas le modifier au vu des résultats.

Ainsi se trouve posé le problème de l'homogénéité des groupes que nous envisagerons essentiellement par rapport au diagnostic, sans méconnaître l'erreur que peut entraîner cette façon habituelle de considérer la question. En effet, contrairement aux auteurs de la publication que nous avons citée, un groupe de schizophrènes chroniques ne constitue nullement un échantillon homogène car il s'en faut que "ses éléments constitutifs soient de même nature" Paul ROBERT (107). Une homogénéité n'est pas uniquement un même diagnostic, mais également l'identité plus ou moins réalisable de facteurs très divers, connus et inconnus. Nous avons du reste vu, que seule une répartition aléatoire pouvait dans une comparaison assurer, à condition que le nombre des malades soit suffisamment grand, une homogénéité satisfaisante. Néanmoins, c'est par rapport au diagnostic que nous aborderons le problème.

Une telle attitude se justifie par l'hypothèse que le système nosologique actuel permet de porter des indications thérapeutiques valables. Hypothèse vérifiée, en ce qui concerne les grandes catégories

diagnostiques puisque c'est grâce à la nosologie, comme nous l'avons vu, que les principaux groupes de psychotropes ont été découverts.

Par contre, il n'est pas certain que les sous-groupes diagnostiques habituels (les formes cliniques) aient la même valeur discriminative de prédiction de l'effet thérapeutique, KLEIN (89).

L'isolement de ces éventuels "prédicteurs" de la masse des facteurs qui interviennent dans la réponse au traitement, est, on le conçoit, malaisé. Nous reverrons l'importance qu'il y a à rechercher ces facteurs pronostiques majeurs au moment de l'analyse.

Un constat s'impose : aucun des multiples facteurs dont on a recherché une possible corrélation avec un effet thérapeutique spécifique ne s'est montré jusqu'à présent supérieur à la nosologie. On peut donc légitimement se demander avec COLE (63) s'il ne vaudrait pas mieux essayer d'abord d'améliorer et de tirer le meilleur parti du système diagnostique en vigueur. Il y a du reste un bénéfice mutuel à ce genre d'étude car les résultats de la psychopharmacologie peuvent permettre un perfectionnement des modèles psychiatriques, PICHOT (100).

En fait, un accord sur l'utilité de la nosologie ne résoud qu'une partie du problème. Une autre question demeure que l'on pourrait ainsi poser : doit-on essayer le produit sur des groupes de diagnostic identique, par exemple sur des schizophrènes chroniques ? (éventuellement subdivisés en groupes correspondants aux formes cliniques classiques). Où doit-on utiliser une population hétérogène de malades mentaux ?

Il nous semble qu'une réponse pourrait être fournie en revenant sur les types d'essais, leurs buts, leurs modalités.

S'il s'agit d'une étude pilote, on aura intérêt, surtout si le médicament est d'un type tout à fait nouveau, à l'essayer sur une population hétérogène comprenant les grands cadres de la nosologie de façon à dépister une action thérapeutique non prévue par la pharmacologie : c'est l'opinion de CLYDE (62) en particulier.

Mais une telle découverte empirique suppose que le nouveau produit se manifeste par une efficacité élective éclatante, ce qui est rarement le cas.

Dans le cadre des essais extensifs, le problème est différent puisqu'il s'agit de préciser, d'affiner les indications thérapeutiques comparativement avec les produits existants.

La distinction entre essais pragmatiques et explicatifs invite cependant à une réflexion supplémentaire. En attitude pragmatique on aura plutôt tendance à admettre l'hétérogénéité pour se rapprocher de l'ensemble des malades auxquels on veut administrer un traitement meilleur. Cette attitude bien sûr, permet toujours, toutes les formes

étant incluses dans l'essai, (et à la condition que le protocole l'ait prévu), de les séparer ensuite dans l'analyse. "Mais cette façon commode de faire, n'est pas très satisfaisante car si le nombre de sujets nécessaires a été calculé pour l'ensemble des malades, il risque fort d'être insuffisant pour chaque catégorie ; il faut donc, en principe, savoir au départ si c'est l'ensemble ou l'une des catégories qui fera l'objet précis de l'analyse", SCHWARTZ et FLAMANT (113).

En attitude explicative, il faudra, au contraire, s'efforcer à tout prix, d'avoir des malades identiques puisqu'il s'agit de mettre en évidence les formes les plus susceptibles de réagir aux traitements.

Cette distinction entre ces deux attitudes permet également de fournir un début de réponse à la question concernant la portée temporo spatiale des conclusions de l'essai.

En attitude pragmatique, la population retenue, devra être représentative de celle à laquelle on désire extrapoler rapidement les conclusions de l'essai - l'essai étant conçu ici comme une "répétition générale" de l'utilisation pratique du produit. Ceci est particulièrement le cas des essais effectués en milieu asilaire où l'intérêt est de découvrir la drogue qui, compte tenu d'un certain contexte, permet par rapport aux traitements habituels, d'obtenir des résultats plus intéressants. Il devient alors évident que la portée des conclusions doit être limitée et provisoire. Ces essais ne constituent qu'"une étape dans une incessante comparaison de nouveaux traitements aux meilleurs des précédents". D. SCHWARTZ et FLAMANT (113).

On conçoit donc l'intérêt des essais coopératifs inter-centres, puisqu'ils rendent l'extension spatiale des conclusions moins aléatoires.

METHODES ET CRITERES D'EVALUATION

C'est lors de l'évaluation des résultats et dans le choix des critères, que l'essai en psychopharmacologie clinique se distingue au maximum des essais menés dans les autres branches de la thérapeutique. En effet ici, il n'existe aucun critère biologique d'efficacité, pas même les chiffres de certaines variables physiologiques. L'appréciation dans la plupart des essais est essentiellement subjective, reposant sur un jugement global du degré d'amélioration de la pathologie.

Une précision plus grande et une possibilité d'utilisation statistique, semblent être apportées par la méthode dite des croix, qui est assez largement utilisée dans nos observations. Il s'agit d'exprimer les résultats sous forme de croix en attribuant un qualificatif à chaque nombre. En voici quelques exemples.

- La publication (2) juge les résultats très bons avec +++
- " " " " " bons avec ++
- " " " " " moyens avec +
- " " " " " nuls et médiocres 0.

- La publication (3) : excellents, guérison complète de l'accès ou rémission complète des troubles +++
- " " " : très bonne amélioration durable ++
- " " " : amélioration certaine, maintien des résultats obtenus par les traitements antérieurs +
- " " " : pas d'amélioration 0
- " " " : aggravation -
- " " " : résultats douteux, amélioration transitoire ?

- La publication (5) : distingue des effets de premier ordre
 - rémission complète +++
 - et rémission incomplète ++
 - desaméliorationssymptomatiques +
 - effets nuls ou douteux 0
 - aggravation -

- La publication (7) : excellents +++
- bons ++
- résultats thérapeutiques faibles ou comparables à ceux obtenus avec d'autres neuroleptiques +
- aucune action ou aggravation 0 et -.

- La publication (22) : remarquables	++++
importants	+++
moyens	++
faibles	+
nuls ou aggravation	0

Dans cette publication, on totalise tous les résultats positifs dans la statistique globale. Tandis que d'autres ne considèrent comme bons, que les résultats supérieurs ou égaux à 2 croix.

On remarque d'emblée qu'en dehors des résultats très favorables exprimés par 3 croix, l'évaluation des résultats faibles ou nuls est ambiguë. Ainsi, 0 correspond, - soit à l'absence de résultats - soit à une aggravation - soit à des résultats médiocres ou douteux. Surtout, on semble considérer comme faible, en leur attribuant une croix, les résultats comparables à ceux des traitements antérieurs, ce qui revient dans une perspective "comparative", à dévaloriser à priori les autres traitements (à moins d'avoir précisé qu'ils avaient été inopérants). Mais, la principale critique que l'on peut apporter à la "méthode" est son imprécision "non seulement parce que le niveau correspondant à chaque qualificatif n'est pas le même d'un psychiatre à l'autre, mais parce qu'une amélioration même légère peut résulter d'une amélioration de symptômes différents" et P. PICHOT (97) considère que l'utilisation de la méthode ne peut être justifiée qu'à la condition de donner une définition opérationnelle précise aux termes employés.

A défaut d'un tel accord, la méthode aboutit à traduire sous une forme pseudo-objective des résultats subjectifs, à en tirer des conclusions statistiques dénuées de valeur, ne permettant en particulier aucune comparaison, aucune utilisation coopérative. Il apparaît alors préférable de revenir à une définition résolument clinique, subjective et aussi exhaustive que possible, de la signification que l'on donne à l'amélioration. La publication (24) en donne un bon exemple :

1°- "Excellents résultats" équivalant le plus souvent à une guérison clinique s'accompagnant d'une normalisation du comportement en général objectivée par la sortie, ainsi que d'une réduction de tous les phénomènes psychotiques, réduction accompagnée d'une auto-critique satisfaisante des phénomènes pathologiques passés.

2°- Résultats satisfaisants impliquant une modification profonde du malade avec reprise du comportement à peu près normal dans le service, mais absence d'auto-critique, et persistance des troubles qui, malgré la reprise du contact ainsi que d'une activité pragmatique et d'un comportement satisfaisant, ne permettent point la sortie du malade.

3°- Sans résultats, rubrique qui englobe l'absence de résultats ou un résultat insuffisant pour que nous ayons cru pouvoir en tenir compte".

L'avantage de cette évaluation clinique globale est de correspondre, comme le remarque encore PICHOT (97) "à la pensée habituelle du psychiatre qui tend à intégrer dans un jugement synthétique les éléments divers que lui a fourni son examen" mais ce jugement, sans possibilité de mesure ni de reproduction n'a qu'une valeur d'opinion et ne saurait donc entraîner la conviction. Une même critique doit également s'appliquer aux monographies qui s'attachent à l'étude longitudinale d'un ou de quelques malades parfaitement connus et dont l'ambition est d'arriver, de la sorte, à évaluer dans une perspective dynamique "les modifications des systèmes de relation du sujet au long de plusieurs années", BRISSET (58).

Ces études peuvent constituer une approche pénétrante et passionnante du processus thérapeutique, mais leur singularité les rend par là même inappropriées à une évaluation objective.

La méthode des symptômes cibles constitue un progrès par rapport à la méthode précédente puisque ce n'est plus le comportement global, mais un nombre limité de cibles qui font l'objet de l'évaluation. On peut ainsi : d'une part, déterminer la ou les cibles préférentielles d'impact du nouveau produit, et d'autre part, comme les modifications des symptômes cibles peuvent être regroupées en une appréciation globale, retrouver devant celle-ci la combinaison de symptômes sur laquelle elle est basée.

Les inconvénients tiennent à la difficulté d'un contrôle de la fidélité intercorrecteur. Celle-ci sera d'autant meilleure que les symptômes sont des troubles aigus du comportement ; elle sera par contre, mauvaise pour les symptômes psychologiques complexes et de faible intensité.

Plus graves apparaissent les désaccords sur la nature ou le nombre, des symptômes à prendre en considération et, comme le suggère DENIKER (68), c'est peut-être parce qu'ils ne tiennent pas suffisamment compte de la cible "hallucinations" que les américains n'utilisent pas les butyrophénones ?

En fait, la principale critique soulevée par cette évaluation des cibles est son impuissance à prédire un résultat, car ces cibles réagissent souvent de façon très différente selon le cadre nosologique auquel elles appartiennent. Ainsi, la cible anxiété pourra être améliorée ou aggravée sous l'influence d'un thymo-analéptique selon qu'elle fera partie d'un syndrome mélancolique ou schizophrénique.

Les échelles d'appréciation (rating scales) marquent un progrès réel, d'abord dans le sens d'une plus grande objectivité puis dans celui d'une possibilité valable d'utilisation statistique des résultats. Elles consistent en une description standardisée d'un certain nombre de segments du comportement défini avec précision d'une manière quantita-

tive. Ces items peuvent être regroupés grâce à l'analyse factorielle en un certain nombre de facteurs qui représentent ainsi une "condensation statistique de l'information correspondent à une tendance psychopathologique ou à un trait de comportement commun à des groupes de malades" BAILLY (47) ; un profil sera établi à partir de ces facteurs pour chaque malade et en fonction de la catégorie nosologique.

L'évaluation de l'effet du médicament se fait par comparaison avec le profil pré-thérapeutique, soit à l'intérieur d'un groupe nosologique en fonction de la modification des facteurs, soit facteur par facteur selon les différents groupes nosologiques. Enfin, il est possible de calculer un indice de morbidité générale à partir de la moyenne des notes des facteurs ce qui correspond à l'altitude du profil. Notons tout de suite le désavantage qu'il y aurait à utiliser un tel indice car "il implique une prise de position théorique sur l'importance égale qu'ont les différents facteurs dans le tableau pathologique global" PICHOT (97), et l'on méconnaît alors la valeur hiérarchique des symptômes. L'étude collaborative récente (52) concernant l'activité de 2 neuroleptiques, et la discussion concernant la manie est particulièrement intéressante à cet égard.

La facilité d'utilisation des procédés de calcul statistique est un avantage d'autant moins négligeable que les échelles peuvent être utilisées par de nombreux observateurs dans le cadre d'études coopératives et qu'elles facilitent alors le recours aux ordinateurs.

Les inconvénients par rapport aux méthodes précédentes sont certes moins graves, néanmoins ce genre d'étude analytique, par item, risque toujours d'"oublier", car non prévu dans l'inventaire, un élément sémiologique peut-être très rare, mais essentiel au tableau clinique. Inversement, notons que les procédés de l'analyse factorielle permettent de ne choisir que les items ayant une validité suffisante et d'éliminer ceux qui sont inutilisés ou font double emploi.

Une critique supplémentaire que l'on peut légitimement faire à la méthode est l'habituelle méconnaissance, d'une part de l'histoire de la maladie et de son cours évolutif, d'autre part des éléments socio-culturels du contexte. Cette critique tient à la structure même de ces échelles qui reposent en règle sur l'appréciation de la symptomatologie actuelle.

Enfin, on peut leur reprocher un certain manque de sensibilité pour déceler les modifications symptomatiques les plus fines. Ces améliorations du comportement parfois infimes n'en constituent pas moins aux yeux des cliniciens et surtout chez les malades les plus gravement enfoncés dans leur psychose, un progrès, qu'aucune méthode analytique même la plus élaborée ne saurait traduire.

Nous n'avons jusqu'ici, guère mentionné d'essais concernant la Fluphénazine qui comportaient une évaluation par échelles.

C'est qu'en fait, en France, du moins, la méthode est très peu employée.

Seules les publications (5), (22) et (25) les utilisent.

Les publications (5) et (25) font usage de l'échelle de Wittenborn, constituée par 52 items permettant le plus souvent une cotation à 4 niveaux et isolant 9 facteurs.

La publication (22) utilise l'échelle de Fergus Fall qui apprécie l'évolution du comportement dans différents secteurs de la vie intra-hospitalière et dont l'intérêt (?) est de pouvoir être utilisée par le personnel infirmier. Cette publication, du reste est intéressante car elle confronte les résultats donnés par la méthode avec ceux de l'évaluation clinique en signalant l'existence de points de désaccord, mais hélas sans chercher à en préciser les raisons.

Les publications Nord-américaines utilisent par contre les "rating scales" de façon quasi systématique. Ainsi, HOWELL et Coll. (78) utilisent la M.A.C.C. (?) et la Taylor manifest anxiety scale. VESTRE et Coll. (117) la P.R.P. : psychotic reaction profile qui est une échelle de comportement intra-hospitalier. Souvent, les auteurs construisent d'ailleurs leur propre échelle à l'occasion de l'essai et selon les buts poursuivis.

HINDLEY et Coll. (77) ainsi, proposent une Symptomatology Inventory particulièrement destinée à évaluer les comportements les moins tolérables !

GOLDBERG et Coll. (76) utilisant la W.B.R.S. (Ward Behavior Rating Scale) et l'I.M.P.S. de Lorr (Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale), considèrent comme critère d'amélioration un mélange des scores obtenus aux 2 échelles, chacun des éléments étant rapporté à l'appréciation clinique globale.

On peut regretter, dans ces publications, l'absence d'une méthode unique et souhaiter l'usage généralisé de certaines échelles particulièrement aptes à apprécier les manifestations psychotiques. Ainsi, la P.R.S. de Wittenborn, dont la fidélité intercorrecteur s'est révélée très satisfaisante à PICHOT, LEMPERIERE et BAILLY (96). L'I.M.P.S. de Lorr et surtout la B.P.R.S. (Brief Psychiatric Rating Scale) de J.E. OVERALL et D.R. GORHAM qui constitue une version simplifiée des 2 autres échelles, principalement de l'I.M.P.S. et dont une adaptation française a été réalisée par P. PICHOT.

Nous nous montrerons bref sur l'utilisation de la méthode psychométrique. Certaines de nos publications en font usage ainsi la publication (21) qui retrouve dans une étude destinée à corrélérer les résultats des tests avec ceux de la clinique, une concordance à 94 %. Les auteurs utilisant d'une part, le Rorschach et surtout le Lowenfeld Mosaic Test, test non verbal qui leur semble apte à juger de laestruc-

turation des schizophrènes améliorés. On regrette cependant au vu de ce résultat global la pauvreté méthodologique : absence d'anonymat, absence de données numériques malgré le motif invoqué qui est de ne pas alourdir l'exposé ! La publication (45) évaluant les actions comparées de la Fluphénazine et du Benzpéridol sur des psychotiques avérés grâce à l'utilisation du Rorschach et du T.A.T., retrouve également un parallélisme entre les résultats fournis par les tests et ceux de la clinique. De plus, la méthode lui semble apte à analyser les effets spécifiques des 2 traitements.

Des résultats aussi favorables sont en fait rares et l'on fait plutôt, à la méthode des tests, les critiques - de manquer de sensibilité, (surtout le Rorschach dont les résultats n'ont, le plus souvent aucun parallélisme avec la clinique) ; - ne ne pouvoir être repassé qu'après de longs délais (pour éviter l'effet retest) ; - sans compter, l'obligation d'une participation active, difficile à obtenir de certains malades.

La recherche d'une plus grande objectivité conduit fréquemment à l'utilisation simultanée de plusieurs méthodes, encore faut-il qu'elles soient valables et judicieusement associées ce qui ne semble pas être le cas de la liste suivante des moyens d'évaluation "classés selon leur rang croissant d'objectivité", JONCKHERRE (81).

- 1°) appréciation subjective de la maladie recueillie par nous
- 2°) déclarations spontanées des malades
- 3°) informations recueillies au cours de la réunion hebdomadaire du personnel
- 4°) tour de salle hebdomadaire avec le personnel soignant
- 5°) registre des médicaments (?)
- 6°) carnet de veille de l'infirmière diplômée qui ignore les conditions de l'expérience
- 7°) utilisation de 3 échelles mesurant :
 - l'agitation et l'agressivité
 - l'activité
 - l'état psychologique global

On ne s'étonnera pas des conclusions : "le pourcentage des améliorations est inversement proportionnel à l'objectivité des critères".

*
* *

Le critère d'amélioration le plus utilisé dans les publications dont nous avons examiné les méthodes d'évaluation est la réduction de la symptomatologie. Cette réduction certes n'est jamais, ici pas plus que dans les autres branches de la médecine, une restitution à l'état antérieur. Et si on peut éventuellement parler de guérison, ce n'est également que dans la mesure où cette réparation qui "va toujours de pair avec des pertes essentielles pour l'organisme, est en même temps la réapparition d'un ordre, d'une nouvelle norme individuelle", CANGUILHEM (59).

Ainsi, la réduction apparaît-elle ni vraiment possible, ni vraiment suffisante. Elle ne semble même pas non plus toujours nécessaire. La guérison d'un état délirant ne coïncide pas obligatoirement avec la "critique" et pourrait même s'accomoder d'une persistance du délire ! Au maximum on pourra critiquer la chimiothérapie, voire la juger dangereuse, en considérant - la fonction restitutive du délire et le désarroi provoqué par sa disparition. Certains psychanalystes vont même plus loin et déclarent comme RACAMIER (105) qu'elle (la chimiothérapie) va à l'encontre du but poursuivi "les organisations délirantes étant une conséquence de la difficulté des malades à penser par eux-mêmes, alors que précisément, l'effet de ces médications est d'estomper, voire même de suspendre l'exercice de la mentalisation personnelle".

Ces opinions, si légitimes soient-elles, nous semblent indésirables dans le domaine de l'essai, car prendre comme critère d'amélioration l'apparition d'un délire ou donner l'interprétation psychanalytique d'une amélioration ne peut se concevoir que dans une perspective individuelle beaucoup trop liée, par ailleurs, aux options personnelles du thérapeute. Nous les mentionnons néanmoins pour en avoir relevé quelques unes dans les publications examinées. Par exemple, la publication (22) où les auteurs se félicitent "de l'extériorisation d'un acte délirant chez un malade bloqué" ou encore la publication (30) où la justification est différente "le délire est développé dans toute sa richesse à la moindre sollicitation et cette mobilisation permet la reprise psychothérapique dans les réunions", l'auteur de la publication (29) expliquant que la Fluphénazine est apte selon lui à lever les "défenses" manifestées par le malade à l'ouverture psychothérapique. Ce genre d'interprétation psychanalytique est devenu courant, citons les travaux de LANFRANCHI (89) sur la Propériciazine, de LAMBERT (88) sur la Périmétazine, de SABOURIN (80) sur le Sulpiride.

Pour la majorité des auteurs cependant, la disparition du délire est un critère d'amélioration. Ceci ne les empêchant d'ailleurs pas, de se montrer très attentifs à la chronologie et aux modalités de sa disparition. Celle-ci est souvent notée très précocément. Ainsi la publication (6) : "l'action hallucinolytique est rapide et puissante et parfois si rapide même que le malade se trouve surpris, ne comprend pas ce qui lui est arrivé, parfois même ne s'en souvient plus. Si l'action est moins rapide, on assiste à un détachement progressif de l'esthésie sensorielle, mais l'abrasion reste si rapide que l'on peut voir persister quelques

jours des idées fixes post-oniriques, hallucinations et délire ayant disparu avant que le malade ait pu réaliser leur caractère pathologique.

D'autres, telle la publication (4) retrouvent l'évolution plus habituelle d'un délire : mise à distance puis critique. D'autres enfin, publications (16) dans une perspective plus ambitieuse cherchent à découvrir, des caractéristiques différentes au délire de leurs malades, selon les résultats bons ou médiocres du traitement. Ainsi, les malades qui en ont tiré bénéfice présentaient-ils d'une part, des troubles de la conscience "rupture de contact avec l'ambiance allant parfois jusqu'à la stupeur catatonique" avec "une activité délirante rarement très riche, mais dans ce cas là très polymorphe, le plus souvent assez pauvre, floue, mal systématisée et parfois à peine ébauchée". Inversement, dans le groupe où le traitement fut peu ou pas efficace "il n'y avait pas de troubles de la conscience, le contact était facile, le délire hallucinatoire ou interprétatif était parfaitement systématisé". Ceci rejoignant la constatation souvent faite de "l'inefficacité quasi constante des neuroleptiques sur les formes où l'expression délirante est particulièrement verbalisée et dont le type le plus défini est le rationalisme morbide", PERON-MAGAN (101).

L'action (efficace) des neuroleptiques vis-à-vis de l'anxiété psychotique a été elle aussi soumise à contestation. Pour BENASSI (50) "un certain degré d'anxiété est parfois plus productif sur le plan de la maturation affective du malade que l'ataraxie". Cette constatation qui fait intervenir plus étroitement le bénéfice personnel que le malade peut espérer du traitement, nous ramène de l'évaluation objective à la conscience de la maladie et de son amélioration. Certes, il ne saurait être question de faire intervenir le malade comme juge de son état dans ces phases aiguës des psychoses où la conscience du trouble est abolie ou demeure très partielle. Mais au cours de l'évolution, on assiste justement, grâce aux neuroleptiques, à la récupération progressive d'un état de conscience dont il devient alors nécessaire de tenir compte. L'appréciation par le malade lui-même peut donc, à ce stade, se justifier dans une certaine mesure.

Une telle appréciation "de l'intérieur" fait cependant courir le risque d'une mauvaise interprétation d'un état passager, tel un syndrome dépressif apparaissant lors d'un traitement par un neuroleptique majeur. Isolé du savoir concernant l'évolution sous traitement, un tel jugement hâtif et pessimiste pourrait conduire à l'erreur très préjudiciable d'une interruption de la thérapeutique.

Cette réserve faite, il n'en demeure pas moins important de toujours effectuer une enquête concernant le vécu sous thérapeutique.

Mais la conscience de l'état pathologique puis de son amélioration ne peuvent être distinguées de ce qui apparaît comme la conséquence immédiate de celle-ci, c'est-à-dire la réinsertion dans le groupe, la resocialisation.

La resocialisation grâce à l'amélioration du contact et à la régression de l'autisme facilite la relation et permet l'ouverture psychothérapique. Celle-ci apparaît alors pour certains comme un critère majeur d'évaluation ! C'est là à notre avis commettre plusieurs erreurs. D'abord, il est toujours délicat de vouloir juger de l'efficacité d'un traitement par la possibilité d'en instituer un second, surtout quand la nécessité de ce dernier n'est pas admise par tous, ce qui est bien le cas de la psychothérapie des psychotiques. D'autre part, quand 2 thérapies sont appliquées, il devient beaucoup plus difficile de juger de leur efficacité respective à moins, d'en négliger une. Attitude peu honnête de dévalorisation d'une thérapeutique (prétendument néfaste ou douteuse ou que l'on considère tout au plus comme un moyen) que l'on trouve dans certaines publications évaluant les effets des psycho ou sociothérapies. Citons l'exemple d'une expérience thérapeutique "orientée à la fois sur la famille et sur le milieu, appliquée à des schizophrènes hospitalisés dans 2 hôpitaux psychiatriques de la banlieue londonienne" où l'auteur COOPER (64) fait remarquer qu'"aucun patient homme n'a reçu plus que l'équivalent de 300 mg de Chlorpromazine et que 25 % des patients n'ont reçu aucun tranquillisant" ! (ou neuroleptique puisque les Anglo-saxons ne font pas la différence).

Ces erreurs seraient évitées si l'on cherchait au-delà des critères communs, à mieux distinguer des critères spécifiques valables pour l'évaluation du psychotique d'une part, du névrotique de l'autre, et dans ce cas effectivement, l'ouverture psychothérapique et l'évaluation par le malade, au besoin par l'utilisation d'une "échelle d'inconfort", FRANK (75), apparaissent nécessaires. Notons cependant que cette ouverture psychothérapique, véritable leit-motiv de tant de publications, risque elle-même d'être nocive car, comme le remarque encore BENASSI (50) "le transfert obtenu peut avoir un caractère de dépendance passive, obstacle à l'évolution thérapeutique" !

Nous n'avons jusqu'ici pas encore parlé d'un autre évaluateur, celui qui apparaît comme le meilleur représentant de la société. Si on insiste tellement sur ce rôle du personnel infirmier (en relevant les fréquentes divergences d'appréciation par rapport aux médecins), publications (22) et (81), c'est que sa position le rend souvent beaucoup plus apte à ressentir et à évaluer les troubles du comportement. Or, c'est encore le comportement perturbé qui explique le plus souvent l'intolérance du milieu et l'intervention médicale.

Cette tolérance est on le sait, pour une grande part un fait de culture, un jugement de valeur différemment porté selon les époques ; chacune possédant un seuil particulier de sensibilité à la folie FOUCAULT (74). Ainsi sommes-nous passés d'une intolérance vis-à-vis des éléments les moins acceptables de la sémiologie : agitation, agressivité, exaltation, catatonie, délire aigu, etc... à une intolérance vis-à-vis de symptômes beaucoup moins bruyants : indifférence, athymie, apragmatisme, docilité !

jours des idées fixes post-oniriques, hallucinations et délire ayant disparu avant que le malade ait pu réaliser leur caractère pathologique.

D'autres, telle la publication (4) retrouvent l'évolution plus habituelle d'un délire : mise à distance puis critique. D'autres enfin, publications (16) dans une perspective plus ambitieuse cherchent à découvrir, des caractéristiques différentes au délire de leurs malades, selon les résultats bons ou médiocres du traitement. Ainsi, les malades qui en ont tiré bénéfice présentaient-ils d'une part, des troubles de la conscience "rupture de contact avec l'ambiance allant parfois jusqu'à la stupeur catatonique" avec "une activité délirante rarement très riche, mais dans ce cas là très polymorphe, le plus souvent assez pauvre, floue, mal systématisée et parfois à peine ébauchée". Inversement, dans le groupe où le traitement fut peu ou pas efficace "il n'y avait pas de troubles de la conscience, le contact était facile, le délire hallucinatoire ou interprétatif était parfaitement systématisé". Ceci rejoignant la constatation souvent faite de "l'inefficacité quasi constante des neuroleptiques sur les formes où l'expression délirante est particulièrement verbalisée et dont le type le plus défini est le rationalisme morbide", PERON-MAGAN (101).

L'action (efficace) des neuroleptiques vis-à-vis de l'anxiété psychotique a été elle aussi soumise à contestation. Pour BENASSI (50) "un certain degré d'anxiété est parfois plus productif sur le plan de la maturation affective du malade que l'ataraxie". Cette constatation qui fait intervenir plus étroitement le bénéfice personnel que le malade peut espérer du traitement, nous ramène de l'évaluation objective à la conscience de la maladie et de son amélioration. Certes, il ne saurait être question de faire intervenir le malade comme juge de son état dans ces phases aiguës des psychoses où la conscience du trouble est abolie ou demeure très partielle. Mais au cours de l'évolution, on assiste justement, grâce aux neuroleptiques, à la récupération progressive d'un état de conscience dont il devient alors nécessaire de tenir compte. L'appréciation par le malade lui-même peut donc, à ce stade, se justifier dans une certaine mesure.

Une telle appréciation "de l'intérieur" fait cependant courir le risque d'une mauvaise interprétation d'un état passager, tel un syndrome dépressif apparaissant lors d'un traitement par un neuroleptique majeur. Isolé du savoir concernant l'évolution sous traitement, un tel jugement hâtif et pessimiste pourrait conduire à l'erreur très préjudiciable d'une interruption de la thérapeutique.

Cette réserve faite, il n'en demeure pas moins important de toujours effectuer une enquête concernant le vécu sous thérapeutique.

Mais la conscience de l'état pathologique puis de son amélioration ne peuvent être distinguées de ce qui apparaît comme la conséquence immédiate de celle-ci, c'est-à-dire la réinsertion dans le groupe, la resocialisation.

La resocialisation grâce à l'amélioration du contact et à la régression de l'autisme facilite la relation et permet l'ouverture psychothérapique. Celle-ci apparaît alors pour certains comme un critère majeur d'évaluation ! C'est là à notre avis commettre plusieurs erreurs. D'abord, il est toujours délicat de vouloir juger de l'efficacité d'un traitement par la possibilité d'en instituer un second, surtout quand la nécessité de ce dernier n'est pas admise par tous, ce qui est bien le cas de la psychothérapie des psychotiques. D'autre part, quand 2 thérapies sont appliquées, il devient beaucoup plus difficile de juger de leur efficacité respective à moins, d'en négliger une. Attitude peu honnête de dévalorisation d'une thérapeutique (prétendument néfaste ou douteuse ou que l'on considère tout au plus comme un moyen) que l'on trouve dans certaines publications évaluant les effets des psycho ou sociothérapies. Citons l'exemple d'une expérience thérapeutique "orientée à la fois sur la famille et sur le milieu, appliquée à des schizophrènes hospitalisés dans 2 hôpitaux psychiatriques de la banlieue londonienne" où l'auteur COOPER (64) fait remarquer qu'"aucun patient homme n'a reçu plus que l'équivalent de 300 mg de Chlorpromazine et que 25 % des patients n'ont reçu aucun tranquillisant" ! (ou neuroleptique puisque les Anglo-saxons ne font pas la différence).

Ces erreurs seraient évitées si l'on cherchait au-delà des critères communs, à mieux distinguer des critères spécifiques valables pour l'évaluation du psychotique d'une part, du névrotique de l'autre, et dans ce cas effectivement, l'ouverture psychothérapique et l'évaluation par le malade, au besoin par l'utilisation d'une "échelle d'inconfort", FRANK (75), apparaissent nécessaires. Notons cependant que cette ouverture psychothérapique, véritable leit-motiv de tant de publications, risque elle-même d'être nocive car, comme le remarque encore BENASSI (50) "le transfert obtenu peut avoir un caractère de dépendance passive, obstacle à l'évolution thérapeutique" !

Nous n'avons jusqu'ici pas encore parlé d'un autre évaluateur, celui qui apparaît comme le meilleur représentant de la société. Si on insiste tellement sur ce rôle du personnel infirmier (en relevant les fréquentes divergences d'appréciation par rapport aux médecins), publications (22) et (81), c'est que sa position le rend souvent beaucoup plus apte à ressentir et à évaluer les troubles du comportement. Or, c'est encore le comportement perturbé qui explique le plus souvent l'intolérance du milieu et l'intervention médicale.

Cette tolérance est on le sait, pour une grande part un fait de culture, un jugement de valeur différemment porté selon les époques ; chacune possédant un seuil particulier de sensibilité à la folie FOUCAULT (74). Ainsi sommes-nous passés d'une intolérance vis-à-vis des éléments les moins acceptables de la sémiologie : agitation, agressivité, exaltation, catatonie, délire aigu, etc... à une intolérance vis-à-vis de symptômes beaucoup moins bruyants : indifférence, athymie, apragmatisme, docilité !

Mais cette tolérance dépend, non seulement de la forme que revêt la maladie mais peut-être et encore plus des facilités d'hospitalisation d'une part, de maintien dans la famille et de niveau de fortune d'autre part. On saisit alors immédiatement la difficulté qu'il y a à juger de l'amélioration par la prise en considération de certains critères sociaux tels un pourcentage de sorties.

Cette difficulté qu'il y a à utiliser un critère social pour juger de l'amélioration est bien sûr le même quelle que soit la thérapeutique utilisée. Les tenants britanniques d'une psychiatrie existentialiste, COOPER (64) n'y échappent pas, qui voulant communiquer leurs résultats (très favorables) choisissent la méthode traditionnelle du taux de réadmission dans l'année qui a suivie la sortie de l'hôpital.

Ils commettent, ce faisant, un certain nombre d'erreurs méthodologiques parfois amusantes : l'une étant la possibilité pour leurs malades de se faire réadmettre ailleurs qu'à l'hôpital, puisqu'ils disposent d'un "service de soins communautaires perfectionnés avec des hôtels de surveillance etc." une autre étant la recommandation faite aux sortants d'éviter de se faire réhospitaliser !! "De plus, pendant les deux dernières années, les patients sortis furent activement encouragés à éviter d'avoir à l'extérieur des crises qui pourraient les faire invalider et, pour cela, à demander une réadmission informelle dans l'unité, souvent pour un jour ou deux seulement".

Malgré ces difficultés, de nombreux auteurs comme ceux de la publication (44) essaient quand même, dans le but "d'une appréciation objective", d'évaluer l'amélioration du comportement d'un point de vue social. Ils attribuent pour ce faire des "points de promotion" selon les changements de situation sociale.

Les malades passant de la catégorie :

- a) malade d'hôpital, infirmerie ou quartier à
- b) malade valide travaillant dans l'hôpital, à l'atelier ou ailleurs reçoivent 1 point, ceux passant de b à
- c) malade replacé dans sa famille ou résidant habituellement dans sa famille avec séjours passagers à l'hôpital, reçoivent 2 points, ceux passant de c à
- d) malades ayant repris ses occupations professionnelles et des activités sociales, reçoivent 3 points.

En fait, pour tenir compte également des conditions extra-thérapeutiques intervenant dans cette "promotion" (de b à c et de c à d), les auteurs ont dû distinguer 2 sous-groupes : favorisés et non favorisés dont nous reproduisons ci-dessous les critères de détermination :

Milieu familial adjuvant et protégeant F.A.
 Milieu familial délaissant ou indifférent N.F.

Travail en famille (campagne, artisanat, petit commerce)	F.A.
Facilité technique du travail	F.A.
Difficulté technique du travail	N.F.
Exigence de rendement	N.F.
Ambiance tolérante du milieu de travail	F.A.
Facilités et aides pour la reprise de l'emploi	F.A.
Surveillance du traitement et psychothérapie de soutien	F.A.
Fourniture affective par les divers milieux (famille, travail, loisirs)	F.A.
Facilités pour loisirs, distractions, etc	F.A.
Aide pécuniaire si nécessaire	F.A.
Habitat correct, liberté domestique	F.A.
Habitat laissant à désirer, exiguité, promiscuité	N.F.

La reprise de travail apparaît ainsi pour ces auteurs et pour la majorité des évaluateurs comme le critère le plus évident de l'amélioration. Cette opinion est en général partagée par les malades sauf bien sûr par ceux qui n'acceptent pas les valeurs de notre société, telle la réponse de ce malade de la publication (20) à qui on faisait remarquer son inactivité "je suis né dans un pays laborieux qui ne me convient pas ; on n'apprécie pas le farniente ici ; dans un pays du sud on trouverait mon laisser-aller normal". Opinion d'un "marginal" que le psychiatre a le même devoir de respecter que celle de la grande majorité de ses malades pour qui c'est la réinsertion dans la société qui est le désir le plus cher. On se souvient de cette émouvante conclusion de Renée "Seuls ceux qui ont perdu la Réalité et ont vécu des années dans le Pays inhumain et cruel de l'Eclairement peuvent goûter véritablement la joie de vivre, et mesurer la valeur inestimable de faire partie de l'humanité". Journal d'une schizophrène (109).

Au terme de cette revue des problèmes posés par le choix des critères d'amélioration se dégage donc la conclusion qu'il est difficile de juger d'une efficacité thérapeutique grâce seulement à des critères médicaux. Il semble indispensable de faire intervenir également des critères sociaux mais il faut alors tenir le plus grand compte du contexte matériel et des désirs du malade et si nous pensons à l'encontre de F. BOHARD (53), que la critique d'un délire peut être encore un critère de guérison nous reconnaissons avec lui que ce qui importe c'est "le droit à l'amour et au travail, c'est-à-dire l'harmonisation de la vie familiale et des rapports sociaux et l'intégration ou la réintégration dans un milieu socio-professionnel satisfaisant, au prix d'une surveillance et de soins prolongés".

METHODES A L'AVEUGLE OU NON ?

L'utilisation des méthodes à l'aveugle est bien connue, la méthodologie classique de l'essai thérapeutique faisant même de leur usage une condition nécessaire à la comparabilité de l'évolution de la maladie, et de l'évaluation des traitements.

On ne saurait faire grief aux publications françaises que nous avons colligées de ne pas avoir utilisé la méthode (seule du reste la publication (20) justifiant ce non usage) car il ne s'agissait pas sauf exception d'essais comparatifs. Néanmoins, on se prend à regretter cette inutilisation devant les constatations répétées concernant le nombre des facteurs qu'il faudrait contrôler avant de porter le résultat observé au crédit de la thérapeutique.

Parmi ces facteurs, on souligne de façon habituelle,
 l'importance - du contexte, institutionnel en particulier
 - de l'effet stimulant de l'essai en raison de l'intérêt accru porté aux malades
 - des réactions du personnel soignant.

Ces facteurs extra-pharmacologiques, ne sont pas les seuls que l'utilisation du placebo permet de contrôler.

Empruntons à TETREAU et BORDELEAU (116), la liste suivante, d'ailleurs non exhaustive, de ces facteurs.

1°) la suggestibilité du malade car on sait qu'il existe des malades placebo sensibles positifs (réagissant favorablement au placebo) et placebo sensibles négatifs (y répondant dans le sens opposé). La suggestibilité du malade n'étant du reste qu'un des mécanismes pouvant rendre compte de l'effet, KISSEL et BARRUCAND (83).

Son élimination est possible, nous l'avons vu, par l'administration à l'aveugle du produit et du placebo. On sait également que le malade n'intervient pas seul dans la genèse de l'effet, puisqu'il faut utiliser la technique du double aveugle pour éliminer :

2°) la suggestibilité du médecin. Celle-ci est souvent liée au désir de voir le traitement réussir. Désir inconscient ou optimisme affiché, risquant d'autant plus facilement d'influencer le malade que le médecin "joue son rôle" avec solennité et autorité.

3°) les phénomènes transférentiels et contre transférentiels ainsi que les effets de groupe (tendance à se conformer aux attentes du groupe, à reproduire les résultats attendus) constituent également l'effet placebo et seront donc contrôlés par le double aveugle.

4°) nous avons déjà noté l'importance des facteurs extra-pharmacologiques, du contexte hospitalier en particulier, et l'intérêt de la méthode pour contrôler également.

5°) l'évolution spontanée de la maladie car quelle que soit la connaissance que l'on a de l'évolution naturelle (c'est-à-dire avant l'ère chimiothérapique) il est toujours intéressant de connaître l'évolution actuelle de la maladie non traitée ou après interruption du traitement. R.F. PRIEN et Coll. (102) découvrent ainsi chez des schizophrènes hospitalisés sans interruption depuis 2 ans dans 7 hôpitaux différents, un taux moyen de rechute de 40 % après substitution de leurs traitements par un placebo. Ils relèvent également le résultat encore plus important d'un écart de 12 à 68 % de ce même taux selon les hôpitaux. Cet écart qui ne dépend, ni d'un recrutement différent selon les hôpitaux, ni d'une méthode d'évaluation différente, semble être en rapport avec l'utilisation de critères d'amélioration différents et relève donc d'une tolérance différente des services hospitaliers.

Finalement les indications de la méthode seraient les suivantes, TETREAU, BORDELEAU (116) :

1°) pour démontrer les propriétés thérapeutiques d'un produit d'une nouvelle classe pharmacologique, c'est-à-dire, lorsqu'il n'existe pas de médicament de référence.

2°) pour observer le cours naturel de la maladie et certains phénomènes pathologiques encore inconnus.

3°) lors des périodes d'épuration, en particulier, dans les intervalles entre traitements lorsque le malade est son propre témoin.

4°) pour l'étude des associations de médicaments.

5°) pour démontrer l'efficacité (faible) d'un produit lorsque les malades auxquels il est administré ne s'améliorent pas significativement durant l'expérience, l'aggravation des malades sous placebo est alors démonstrative. Inversement, dans le cas de malades s'améliorant sous traitement pour faire la part des facteurs extra-pharmacologiques impliqués.

Les modalités pratiques d'administration du placebo sont connues. On veillera bien entendu à ce qu'il soit indiscernable du produit essayé ou mieux, que le médicament à l'essai soit identique à celui que le malade avait l'habitude de prendre. L'idéal étant que le malade ne sache même pas qu'il fait l'objet d'une expérience !

En technique double aveugle, la difficulté pratique tient au maintien délicat de l'anonymat, dans les cas où le nouveau traitement manifeste des effets secondaires, ou provoque des réactions d'intolérance. On note souvent curieusement dans ces cas, la satisfaction (à ne plus être dupé ?), du médecin, ce qui en dit long sur les réserves manifestées par lui à l'égard de la méthode. Très fréquemment aussi, le placebo est incriminé, bouc émissaire d'une faute méthodologique siégeant à un tout autre niveau du protocole.

La levée de l'anonymat constitue pour DELAY et DENIKER (67) un motif d'abandon de la méthode : "Dans le cas de drogues d'action puissante, il est généralement impossible d'utiliser des techniques d'observations aveugles et des placebos, en raison des effets secondaires et des effets thérapeutiques qui permettent la reconnaissance rapide d'une drogue active".

Cet argument, joint à des raisons d'ordre éthique, puisqu'il existe maintenant des neuroleptiques éprouvés, ont rendu l'utilisation du placebo très controversée. Ses détracteurs justifient encore leur opposition en citant tel ou tel résultat aberrant de son application. Ainsi, l'élimination du Méprobamate (considéré comme vulgaire placebo) de la pharmacopée américaine.

En fait, avant de condamner la méthode, il aurait été préférable de s'informer pour savoir pour quelle dose et dans quelle indication un tel jugement avait pu être prononcé. On se serait peut-être alors aperçu, qu'il s'agissait de doses très faibles du produit, utilisé comme tranquillisant, ce qui n'infirmait en rien bien évidemment son efficacité à fortes doses dans le traitement du Délirium Tremens. Notons du reste, l'obligation reconnue par tous d'une utilisation de la méthode dans l'expérimentation des tranquillisants.

Que peut-on finalement conclure de l'utilisation de la méthode dans le cas de l'essai des neuroleptiques dans les psychoses ? Outre les indications énumérées, le type même de l'essai peut nous orienter. Ainsi, la méthode apparaît-elle : - inutile dans les études pilotes puisqu'elles seront de toute façon complétées ; inutile également dans les études de tolérance où l'on mesure des effets biologiques.

- superflue dans l'utilisation d'un médicament très efficace pour traiter une maladie aiguë (cas de la Chlorpromazine vis-à-vis de l'agitation maniaque).

La méthode semble, par contre, presque indispensable dans les études comparatives contrôlées dévolues à la recherche de différences fines d'efficacité. Mais là encore, intervient la distinction proposée par D. SCHWARTZ (113), entre essai pragmatique et explicatif. Dans le premier cas, l'effet placebo sera "intégré au traitement étudié", (mais le renoncement à son utilisation entraîne également celui de l'essai à l'aveugle dont les avantages s'étendent à d'autres domaines, évaluation objective des résultats par exemple). Dans le cas de l'essai explicatif, son utilisation sera par contre obligatoire.

UTILISATION DE LA STATISTIQUE

En abordant la critique de la partie la plus spécifiquement statistique de la méthodologie celle qui concerne :

- le calcul du nombre de sujets nécessaire ,
- le plan expérimental ,
- l'analyse séquentielle et l'analyse des résultats ,

nous ayons la crainte qu'une compétence limitée en la matière ne nous permette pas de juger valablement les publications examinées. Cette crainte s'est, en règle générale, avérée inutile car à deux exceptions près, publications (32) et (44), les publications françaises ne comportaient aucune évaluation statistique digne de ce nom.

Dans quelques cas, il semble bien cependant que la méthode ait été employée, mais les auteurs, publication (21) ne jugent pas nécessaire "d'entrer dans le dédale de leur travail statistique". Cette discrétion est également partagée par les auteurs de la publication (13) qui tiennent aussi à ne pas importuner leurs lecteurs "car rien n'est plus fastidieux que des interminables énumérations de chiffres" Opinion que la lecture de la publication (41) ne peut que confirmer, les auteurs s'y étant livré à la tâche certainement laborieuse de calculer (entre autre) les quantités totales d'oénanthate de Fluphénazine administrées. "Les quantités totales d'oénanthate de Fluphénazine utilisées à ce jour représentant 12 774 ml., soit 319 350 mg. de substance active. La dose moyenne générale administrée est de 2 900 mg. par malade ; elle est de 3 375 mg. en milieu hospitalier et de 2 500 mg. en post-cure". Comptes d'apothicaires dont l'intérêt échappe.

Des données chiffrées plus intéressantes sont cependant assez fréquemment fournies, en particulier des pourcentages, mais comme nous l'avons dit, sans validation statistique, sans calcul de signification. Non pas que la méthode statistique soit ignorée. Mais elle n'est pas utilisée pour un ensemble de raisons dont celle la plus souvent avancée est la faiblesse numérique des effectifs, ce qui est en effet un argument de valeur. Malheureusement, cet argument aurait dû se dégager d'une étude préalable du nombre des sujets nécessaires par rapport aux disponibles et en cas d'impossibilité aurait dû souvent en bonne logique conduire à l'abandon de l'essai.

La détermination du nombre de sujets est l'exemple même d'une décision concertée, requérant la collaboration d'un clinicien

et d'un statisticien. Elle dépend en effet, de nombreux facteurs :

- nombre des groupes à comparer,
- nature des critères qualitatifs ou quantitatifs,
- valeur de la variance de la variable ou pourcentage, indiqués par une étude préalable,
- existence ou non d'un plan expérimental,
- choix de l'attitude explicative ou pragmatique, mais surtout,
- fixation des risques consentis.

Ces 3 risques dont nous rappellerons la nature, sont :

- Le risque α , ou de première espèce, risque de conclure à une différence (quel qu'en soit le sens) si les traitements sont égaux.
- Le risque β , de 2ème espèce qui est celui de ne pas conclure si l'un des traitements est supérieur à l'autre, c'est le manque de puissance.
- Le risque γ , de 3ème espèce qui est le plus grave, c'est l'erreur de signe qui est de conclure qu'un des traitements est inférieur alors qu'il est supérieur.

Selon l'attitude choisie, les risques seront différents.

En attitude explicative, on choisit α le plus faible possible et en fonction d'un nombre de sujets suffisamment grand, on assure β le plus petit possible également, quant à γ il devient négligeable puisque pratiquement nul.

En attitude pragmatique par contre, le risque α est sans gravité puisqu'il est indifférent d'adopter l'un ou l'autre traitement s'ils sont égaux. Le risque d'erreur disparaissant, il n'est plus nécessaire de faire un test statistique et on adoptera le traitement qui correspond au meilleur résultat observé. La nécessité de toujours conclure correspond à un risque β nul, par contre, le risque γ est le plus grave car il conduirait à choisir le plus mauvais traitement. Il faudra donc le fixer petit ce qui n'est possible que si le nombre de sujets est suffisamment grand.

Ainsi on peut, en fonction de ces facteurs, déterminer grâce à une formule mathématique le nombre de sujets nécessaire. Mais la démarche inverse est plus facile à réaliser. Elle consiste à calculer à partir des valeurs possibles de n (nombre de sujets) les "exigences" correspondantes : différences à démontrer et risque à consentir. Cette démarche inversée dont la justification est essentiellement pratique (difficulté à réunir un nombre suffisant de malades) doit cependant à ce stade céder le pas à une réflexion plus générale concernant le coût de l'essai.

Il s'agit alors d'établir un équilibre entre le coût de l'erreur de signe (c'est-à-dire les inconvénients d'une prolongation de l'es-

sai) et le coût lié à ce nombre. Ces inconvénients, c'est le préjudice causé aux malades si le traitement à l'essai est inférieur aux traitements existants, c'est le préjudice causé aux malades extérieurs à l'essai, dans le cas contraire (puisqu'ils sont obligés d'attendre le nouveau traitement).

Tout ce qui précède n'est valable bien entendu que dans les cas où on a le choix. Quand les malades sont rares, (parce qu'ils sont traités ailleurs qu'à l'hôpital, cas des "dépressions" traitées en clinique ou en ambulatoire) ou quand les maladies, ou formes cliniques, elles-mêmes se voient peu (cas des formes catatoniques de la schizophrénie ou des paraphrénies), on est conduit à entreprendre des essais coopératifs. Mais il faut savoir que cette méthode est parfois elle-même, insuffisante pour réunir le nombre de cas nécessaire.



Le plan expérimental utilisé doit permettre un contrôle des facteurs de variabilité, c'est-à-dire la thérapeutique seule dans le cas élémentaire de 2 séries ne différant que par le traitement. Mais le plus souvent, c'est un nombre beaucoup plus élevé de facteurs qu'il faudra contrôler et le but du plan est de réduire au maximum le nombre de sujets nécessaire ; en effet, la comparaison des traitements "à niveau donné des facteurs pris en compte" fait intervenir dans l'analyse des résultats la variance "résiduelle" qui est plus faible que s'ils n'étaient pas pris en compte ; le nombre de sujets étant proportionnel à la variance utilisée pour le test de comparaison, sera ainsi réduit d'autant. En règle générale, le gain en nombre de sujets sera d'autant plus important que le facteur considéré est plus liée, à la variable étudiée et dans le cas où cette variable concerne l'évolution de la maladie lorsque ce facteur est de forte valeur pronostique. Nous reviendrons sur cette importante question.

L'appariement qui permet de prendre en considération un facteur de variabilité quelconque, en choisissant dans le groupe à comparer un malade possédant également ce facteur, par exemple le même âge ou le même Q.I. est difficile à réaliser lorsque le nombre des facteurs est élevé.

Un progrès a été réalisé par l'utilisation des ordinateurs qui permet à KAMMERER et Coll. (82) de trouver "un sosie" pour chacun de leur malade soumis à une nouvelle thérapeutique. Leur méthode est rendue possible par l'utilisation d'une technique de codage enregistrant pour tous leurs malades, nouvellement admis, une "observation" formée à partir de 960 mots d'un vocabulaire. L'appariement consiste à rechercher alors grâce à l'ordinateur un sosie se rapprochant le plus d'un malade donné en fonction :

- de l'âge,
- du sexe,

- du diagnostic ,
- des circonstances de l'admission ,
- de la biographie ,
- de la structure familiale

On obtient ainsi 2 lots de malades comparables 2 à 2 et on revient au cas simple de malades ne différant que par la thérapeutique à tester.

En fait, il n'est pas certain que le malade d'une autre époque ainsi découvert dans les archives d'un service puisse être légitimement comparé à un malade actuel. Mais surtout, la méthode fait courir le gros risque d'avoir pu négliger un facteur, peut-être le plus important. Répétons-le, c'est encore le tirage au sort qui permet la répartition la plus équilibrée.

Néanmoins la méthode reste intéressante car elle permet l'appariement de nombreux facteurs et facilite l'utilisation de la méthode progressive.

De toute manière, des méthodes "d'ajustement" pourront encore permettre au moment de l'analyse, de prendre en compte les facteurs de variabilité qui n'avaient pas été considérés dans la structure du plan.

*
* *

Nous allons maintenant indiquer brièvement un certain nombre de procédés qui peuvent permettre, de réduire encore le nombre de sujets nécessaire.

1) L'essai multiple qui vise à "profiter" d'un essai pour en faire un second (à condition, bien entendu, que les traitements soient compatibles). Un essai de ce genre serait par exemple l'étude des effets respectifs d'un traitement neuroleptique ou de son absence chez des malades présentant une activité professionnelle ou non.

Travail neuroleptique	non	oui
non		
oui		

on réalise là un plan factoriel dont tous les facteurs sont contrôlés avec un effectif identique dans chaque case.

2) L'essai où le sujet est son propre témoin, consiste à administrer à un seul groupe de malades les médicaments à l'essai, dans un ordre tiré au sort. Cette méthode est un cas particulier d'appariement puisque le sujet est apparié à lui-même. Elle est difficilement utilisable pour l'essai des neuroleptiques car elle implique : non seulement la compatibilité des traitements successifs (ce qui n'est jamais certain), mais encore que le malade et le contexte soient les mêmes d'un essai au suivant (c'est-à-dire que les traitements soient relativement inactifs). La méthode est en fait surtout intéressante pour l'essai des drogues à action rapide et symptomatique tels les antalgiques.

Il reste néanmoins le cas particulier des accès périodiques (de la psychose maniaco-dépressive par exemple) où l'on pourrait semble-t-il, comparer le malade à lui-même et les traitements successivement administrés. En fait, on revient là à une méthode historique et l'on sait que dans ce cas on ne peut jamais affirmer que la maladie n'a pas varié d'une époque à l'autre.

3) L'essai à plus de 2 variantes thérapeutiques (administrées séparément) permet au même sujet de servir pour plusieurs comparaisons (chaque sujet ne recevant qu'un des traitements). Ce peut être par exemple une comparaison de 2 neuroleptiques entre eux et avec un placebo.

*
* *

L'essai inter-centres apparaît à l'inverse des méthodes précédentes qui visaient à réduire le nombre des malades nécessaire, comme le moyen le plus simple pour augmenter le nombre de sujets disponibles.

L'avantage est ainsi double, il permet d'une part de réunir un nombre de malades suffisant (surtout quand il s'agit de cas rares) d'autre part, quand il n'y a pas de difficultés de recrutement d'abrégier la durée de l'essai, c'est-à-dire de diminuer, comme nous l'avons vu, le coût d'un trop grand nombre de malades.

L'inconvénient majeur de ces essais est leur difficulté pratique de réalisation, car ils nécessitent une coordination parfaite à tous les niveaux :

- homogénéité des critères de sélection des malades
- mêmes principes d'administration des traitements principaux et associés.
- homogénéité des critères d'évaluation.

Cette homogénéité indispensable peut être obtenue grâce à l'utilisation d'un système commun de sélection et d'évaluation, ce

que pratiquement seules les échelles d'appréciation permettent. Nous avons vu comment elles recueillaient les "dimensions" de la symptomatologie ; elles permettent même de se passer du système nosologique et de ses inconvénients grâce à la possibilité d'un diagnostic automatique par rapport à un profil-type moyen ou à des stéréotypes, ou même sans aucune référence à la nosologie par la découverte de types au sens statistique, DEBRAY (66). Malgré ces facilités et le traitement des données par ordinateur, la méthode apparaît lourde et pesante car chaque expérimentateur, doit se soumettre rigoureusement au protocole.

Nous n'avons découvert que 3 études coopératives françaises concernant la Fluphénazine :

La publication (22) réunissant les malades des 4 services d'un hôpital psychiatrique.

La publication (42) associant 3 centres :

- une clinique de Faculté,
- le service libre d'un hôpital psychiatrique,
- les services libres et fermés d'un autre hôpital psychiatrique dont nous reproduisons la description du recrutement : "un terrain original d'expérimentation fut découvert dans un groupe de psychotiques chroniques d'évolution très ancienne, à l'hôpital psychiatrique de , où sont transférés des psychotiques chroniques des hôpitaux psychiatriques de la Seine ne possédant plus de famille dans la région de Paris". Il est juste de reconnaître que ces malades si particuliers, forment dans cet essai un groupe distinct, qu'ils ne sont pas additionnés aux autres. Il ne s'agit donc pas vraiment d'une étude coopérative mais de la prise en considération d'un facteur de variabilité : le recrutement particulier d'un hôpital.

L'essai (44) est vraiment coopératif, mais uniquement pour des malades du groupe expérimental.

Ces études coopératives encore trop peu développées en France sont par contre, largement utilisées aux U.S.A. dans le cadre de recherches subventionnées par des fondations privées ou publiques. Les conditions ainsi réalisées sont à l'évidence beaucoup plus favorables à une recherche dégagée de toute préoccupation promotionnelle.

*

*

*

L'analyse progressive a pour but premier d'obtenir, grâce à une méthode d'analyse séquentielle des résultats, une impression rapide sur le déroulement de l'essai qui va permettre :

- de l'arrêter immédiatement si le médicament est inefficace,
- de ne continuer qu'à bon escient et de conclure dès que possible.

La nécessité d'utiliser une méthode spéciale découle des conditions mêmes de construction des tests puisque les risques ont été fixés pour une comparaison finale et non pour une série de comparaisons, interdisant donc une analyse au fur et à mesure des résultats.

La méthode progressive consiste à tracer sur une grille un "chemin" en fonction des résultats immédiats et d'arrêter l'essai dès que le chemin rencontre une "frontière". On peut ainsi comparer 2 traitements (dont l'un peut être un placebo) administrés à 2 malades ou au même malade s'il est son propre témoin. Dans le premier cas, il faudra que les malades forment une paire, c'est-à-dire soient appariés et la technique des "sosies" pourra être utilisée.

Les frontières dépendent des "exigences" et du type de l'essai et selon les cas pourront réaliser des schémas différents. Le cas le plus simple étant celui où les frontières sont des droites.

Les avantages sont évidents, en premier lieu l'économie du nombre de sujets ensuite l'intérêt de pouvoir surveiller immédiatement sur le graphique le déroulement de l'essai. En fait, si celui-ci n'est pas anonyme cet avantage devient vite le risque très important d'être influencé par les résultats d'autant que la méthode semble garantir l'objectivité de l'appréciation.

L'analyse progressive semble finalement assez peu utilisable pour l'essai des neuroleptiques (et des anti-dépresseurs, CHISTON, (61)), car elle ne permet qu'une évaluation globale des résultats et que son intérêt majeur, d'économie du nombre des malades, est surtout marqué dans les cas où l'évolution peut être appréciée rapidement, ce qui n'est pas le cas des psychoses chroniques.

L'analyse des résultats diffère selon l'attitude adoptée. Elle nécessite de toute façon une réévaluation des étapes et parfois de nouvelles recherches.

La description des traitements administrés et de la population choisie doit d'abord être reprise de façon à établir une description à postériori, tenant compte :

- des traitements effectivement administrés,
- des manquants (malades ayant terminé l'essai mais absents au moment de l'analyse), et surtout des abandons de traitement.

Ceux-ci devront à ce stade faire l'objet d'un examen attentif pour décider s'ils doivent être ou non exclus de l'analyse. L'exclusion entraînant le risque pour la population restante de ne plus être représentative (car les malades ayant abandonnés ne sont peut-être pas comparables aux autres, surtout si l'abandon est en rapport avec la maladie). On voit qu'il y a là encore matière à une réflexion méthodologique qui devra envisager chaque cas particulier en fonction :

- des motifs d'abandon,
- de la durée du traitement administré,
- du type même de l'essai.

La description des raisons ayant conduit à l'interruption du traitement devrait donc être donnée. Le problème est d'importance si l'on considère les 218 arrêts de traitements décomptés par KURLAND et Coll. (86) dans un essai groupant 277 malades et prévu pour 6 semaines. Il en donne l'analyse suivante :

	Nombre	Pourcentage
Pas de réponse ou aggravation	81	29
Transfert dans un autre service	44	16
Sorties	35	13
Intolérance au produit	27	10
Atteinte organique non liée au produit	23	8
Traitement devenu inutile	8	3
Interruptions de traitement	218	79
Malades ayant terminé leurs 6 semaines	59	21
Total	277	100

De cette énumération, nous retiendrons immédiatement le caractère équivoque d'un critère, tel que l'arrêt ou la poursuite du traitement qui peuvent aussi bien signifier une amélioration voire une guérison, qu'un échec ! Mais en règle, ces interruptions de traitement doivent surtout faire examiner la tolérance du produit. La prise en compte de celle-ci est indissociable de l'effet thérapeutique en attitude pragmatique et peut donc théoriquement conduire à accepter dans ce cas les

abandons qui sont "absorbés" dans la définition même du traitement. En fait, il vaut mieux chercher à les éviter, ne serait-ce que pour ne pas prendre le risque d'éliminer un traitement efficace pour des motifs mineurs.

La recherche des facteurs pronostiques majeurs et leur prise en compte a déjà pu être faite dans le plan expérimental ; leur découverte tardive au moment de l'analyse impose également leur prise en compte car "si un facteur est lié à l'évolution de la maladie sa prise en compte (grâce à des tests appropriés : analyse de la co-variance et tests d'ajustement) pour comparer les 2 groupes à égalité de ce facteur, augmente la puissance du test", D. SCHWARTZ (113).

L'isolement de ces facteurs pronostiques majeurs de la masse des facteurs de variabilité qui intervient dans la réponse au traitement est dans le cadre des psychoses malaisées. Connaît-on déjà tous les éléments du pronostic de la schizophrénie non traitée ?

Parmi les critères classiques de prévision énumérés par EY (71) :

Eléments d'état civil : âge, sexe,
Biographie : hérédité, ancienneté de la maladie,
Personnalité prémorbide, biotype
Données cliniques : mode de début,
symptômes particuliers
formes cliniques classiques,
Milieu : familial, professionnel, asilaire
Facteurs déclenchants : psychologiques, organiques
Mécanismes dynamiques "vécu du malade".

Sait-on lesquels pourraient constituer l'élément de prédiction de l'effet préférentiel d'un produit ? Parmi ceux cités par HUSTON et PEPERNIK (79) sait-on lesquels ont une importance pronostique primordiale ?

Une analyse par sous-groupes vis-à-vis de ces facteurs devrait logiquement précéder cette prise en compte tardive. En effet, et nous citons de nouveau SCHWARTZ "Si les conclusions de l'analyse ne sont pas les mêmes dans les différents sous-groupes, on a là l'indication que les procédés indiqués pour la prise en compte du facteur n'étaient pas utilisables dans l'analyse globale des groupes, car ils supposent tous, d'une manière ou d'une autre, une similarité des conclusions dans les différents sous-groupes". On a déjà vu comment une analyse par sous-groupes faisait courir le risque de ne pas avoir un nombre suffisant de sujets si elle n'avait pas été prévue préalablement, un autre inconvénient est de conduire, si le nombre de comparaisons est trop élevé, à un mauvais contrôle de la probabilité.

La comparaison des groupes pour le ou les critères d'évaluation, constitue le temps essentiel de l'analyse. Elle nécessite souvent l'utilisation de techniques statistiques élaborées. Parmi celles-ci, l'analyse de la co-variance est surtout employée dans les essais utilisant les échelles d'appréciation. Elle permet, à l'intérieur d'une classe diagnostique, après avoir éliminé les différences initiales de niveau des profils pré-thérapeutiques, de rapporter "les notes à un item déterminé aux sources suivantes de variations :

- la drogue utilisée
- la durée du traitement
- l'interaction éventuelle entre les 2 facteurs précédents (Etude collaborative, (52)).

Pour préciser le rôle de la drogue, on utilise encore l'analyse multivariée de la variance qui permet de tenir compte des variations de chaque item par rapport aux autres.

Au terme de cette analyse, on aura parfois pu vérifier les quelques hypothèses à priori qui constituent le but même de l'essai.

Dans le cas où un facteur ne se dégage qu'à l'issue de l'essai, il faut recommencer avec un nouveau protocole.

RESULTATS

Les résultats donnés par les publications peuvent maintenant être jugés en fonction des méthodes.

Nous n'avons retenu que les résultats des essais, éliminant les conclusions des articles d'information consacrés au produit, publications (6), (10), (11), (19), (23), (26), (34), (36), (37), (39), (40), (43).

Nous n'avons envisagé que les résultats concernant l'efficacité de la Fluphénazine, une analyse identique pourrait être faite sur la tolérance du produit. Enfin, nous n'avons pas distingué les essais consacrés au dichlorhydrate et à l'oénanthate, utilisant par anticipation les résultats des essais comparatifs qui concluent de façon concordante à l'identité des deux formes.

Les essais comparatifs que nous avons découverts sont presque exclusivement étrangers puisque seule la publication française (44) concerne une comparaison d'efficacité thérapeutique, la publication (32) étant limitée à la comparaison d'un mécanisme neuro-physiologique d'action. D'autres se rapportent aussi à l'utilisation de plusieurs thérapeutiques, mais il ne s'agit que d'études simultanées ; publications (45), (34). Enfin, nous n'avons pas considéré comme essai comparatif les publications (9) et (38) où malgré l'absence (publiée) de méthodes les auteurs fournissent des résultats comparatifs.

Ainsi, les publications françaises, ni comparatives, ni contrôlées (aucune n'emploie de placebo), ne sont-elle que des essais simples. On peut cependant les distinguer :

- certaines sont des études pilotes
- le plus souvent, il s'agit d'impressions
- parfois d'études de cas sans généralisation : publications (4), (15), (20), (31).

Enfin, certaines ont des ambitions théoriques débordant le cadre de l'essai du neuroleptique : publications (16), (18), (25), (32), (35).

Citons enfin quelques rares études coopératives : essais (41), (42), (44).

Les résultats de ces essais non contrôlés devraient permettre de situer le produit par rapport aux grandes classes de psychotropes.

Or, si ces essais de la Fluphénazine utilisée à dose suffisante, ont confirmé rapidement son action neuroleptique quelques auteurs, lors de l'introduction du produit, l'ont considéré également comme un thymo-analeptique !

Soit qu'ils lui aient attribué une action franche : "capable d'enrayer un accès mélancolique même irréductible à la sismothérapie" opinion des auteurs des publications (8), (10), (14) et (6), le produit risquant même pour ce dernier d'entraîner un virage vers la manie ;

Soit qu'ils l'aient proposé comme traitement des mélancolies délirante ou anxieuse ;

Soit enfin, avec plus de prudence, qu'ils ne l'aient considéré que comme un antidépresseur d'appoint à associer aux médications plus spécifiques (10), (26), (27).

A l'opposé de ces avis, la Fluphénazine est pour d'autres, non seulement dépourvue de toute propriété thymo-analeptique, mais encore capable de provoquer de la dépression : opinion de l'auteur de l'essai (6), qui, à la suite de l'avis précédemment cité, écrit : "le virage inverse des états d'agitation aux états dépressifs paraît plus fréquent et plus difficile à réduire" et surtout des auteurs de la publication (41), avis qui n'est pas partagé par les auteurs de l'essai (11), qui la jugent dépourvue d'effet dépressif à la longue.

Les états psychotiques aigus ne semblent pas de l'avis de la plupart des auteurs constituer une bonne indication : dans la manie, le produit est jugé insuffisamment sédatif, dans les bouffées délirantes, les épisodes psychotiques aigus, les états confusionnels, il manque d'originalité.

Son domaine presque électif est, par contre, la psychose chronique et essentiellement la schizophrénie. Dans cette indication, le produit se distinguerait moins par son efficacité très satisfaisante sur les formes délirantes (60 % de très bons résultats selon le laboratoire), que par des résultats qualifiés souvent de spectaculaires et d'inespérés dans les formes déficitaires (formes simples ou hébéphrénocatatoniques) même très anciennes. La forme à effet prolongé qui facilite la cure neuroleptique semble particulièrement intéressante dans ces formes chroniques : publication 38.

En fait, ici aussi quelques "fausses notes" se font entendre :

- effet faible ou nul dans ces formes - publication (23)
- résultats défavorables malgré des critères moins sévères - publication (42)

Nous n'insisterons pas sur l'efficacité beaucoup plus faible du produit dans la paranofa et les délires systématisés pour revenir à propos de la PHC et de l'action anti-délirante sur la nécessité de ne juger d'un effet symptomatique qu'à l'intérieur d'un cadre syndromique.

Mais à l'intérieur du cadre schizophrénique, la description de l'action sur les symptômes ne fait pas l'unanimité et l'exemple des symptômes négatifs va nous en convaincre.

On connaît la définition symptomatique qu'H. EY (72) donne de la psychose schizophrénique : "ensemble de troubles où dominent la discordance, l'incohérence idéo-verbale, l'ambivalence, l'autisme, les idées délirantes et les hallucinations mal systématisées et de profondes perturbations affectives dans le sens du détachement et de l'étrangeté des sentiments troubles qui ont tendance à évoluer vers un déficit et une dissociation de la personnalité".

La suppression de ces symptômes semble alors autant de moyens pour qualifier le produit, dont l'action sera dite : Désinhibitrice (1) (5) (13), antiscordante et incisive (2), psycho-analeptique (6), stimulante (11, 13), tonique (13), anti-dissociative, anti-autistique (13), hormo-analeptique et anti-athymhormique (24), désaliénante (40).

Parfois, on essaie de préciser davantage et on déclarera avec les auteurs de la publication (41), le produit incisif mais peu efficace sur l'apragmatisme et l'autisme, ou bien - publication (20) - anti-autistique mais d'efficacité variable sur l'apragmatisme et l'athymhormie. D'autres enfin, jugent subtilement le produit plus désinhibiteur qu'incisif - publication (42).

Que retenir de ces résultats ?

- 1 - d'abord un accord sur l'action neuroleptique
- 2 - des avis divergents sur l'action thymo-analeptique, indication proposée par certains auteurs lors de l'introduction du produit et qui, finalement, ne semble plus retenue. Notons en ce qui concerne cette action la tentation toujours présente (et l'exemple d'un produit récent en est une illustration) de vouloir trop étendre les indications des nouveaux produits.

Certes, on peut encore concevoir qu'un neuroleptique à faible dose ait une action tranquillisante, mais que faut-il penser du tableau suivant des indications en fonction des posologies - publication (23). Ce neuroleptique serait-il "polyvalent" (24) ? Hélas, au fil des ans, les essais successifs se sont chargés de le ramener à de plus modestes ambitions.

1) de 1 à 20 mg { Action tranquillisante et anxiolytique	0 à 3 mg { Syndromes fonctionnels Déséquilibres vago-symp. Syndromes neuro-végétatifs 3 à 20 mg { Névroses Schizophrénies chroniques
2) de 20 à 250 mg { Action sédatrice et anti-dépressive	20 à 60 mg { Troubles caractériels 60 à 150 mg { Schizophrénies en phase aiguë Schizophrénies athyrmiques 150 à 250 mg { Mélancolie Syndromes dépressifs Névroses phobiques et obsession.
3) de 250 à 700 mg { Action anti-psychotique incisive	250 à 500 mg { Confusion Paranoïa Syndromes hallucinatoires Psychoses aiguës 500 à 700 mg { Manie aiguë

3 - Mais est-il alors vraiment, ce neuroleptique, incisif tant vanté ? La forme prolongée constitue-t-elle bien comme on s'est plu à le répéter un progrès décisif, "un bouleversement dans le traitement des psychoses" ? (43). Il n'est pas possible d'être convaincu. Il faudrait pour cela pouvoir attribuer sans restriction l'effet favorable à l'action pharmacodynamique seule du produit ; or, ces formes anciennes, ces malades "pratiquement abandonnés, reclus, chroniquement dénutris de contact et de stimulation" RACAMIER (104) peuvent réagir très favorablement à la seule amélioration de leurs conditions d'existence, SHEPERD (111), à l'introduction de nouvelles techniques (ergothérapie, dynamique de groupe, etc.,) à l'intérêt accru qu'on leur porte et l'introduction d'un nouveau neuroleptique, surtout s'il est présumé efficace, peut suffire par effet placebo à provoquer des résurrections.

On rejettera alors ces essais simples d'autant moins convaincants que les conclusions sont souvent outrancières (effet spectaculaire, stupéfiant) ou péremptoires, que les listes d'attributs dont on couvre le médicament sont suspectes et font penser avec BACHELARD (46) que "moins une idée est précise et plus on trouve de mots pour l'exprimer".

On se tournera alors en quête de certitude vers les essais comparatifs.

DARLING et Coll. (65) étudiant en 1960 la Fluphénazine la comparent à 5 neuroleptiques antérieurement administrés, ou donnés simultanément mais sans répartition aléatoire, à des malades de diagnostic très différent ; l'évaluation étant par ailleurs uniquement clinique. Les résultats ont ici la même valeur que dans les essais simples : la Fluphénazine est jugée plus efficace et surtout à moindre posologie.

HOWELL et Coll. (78) comparent en 1961 la Fluphénazine à la Trifluopérazine et à un placebo dans une étude en double aveugle portant sur des malades présentant une psychose fonctionnelle hospitalisés depuis un an. Ils n'hésitent pas à exclure les malades présentant une intolérance (?) au produit lors d'une période de détermination des posologies, mais surtout ils ne retiennent finalement que les volontaires, avant la constitution des groupes par tirage au sort, l'évaluation se fait par la clinique et d'utilisation d'échelles.

Les deux neuroleptiques apparaissent alors de même efficacité et diffèrent significativement du placebo, mais les auteurs concluent quand même à la supériorité de la Fluphénazine sur l'argument d'une posologie moindre pour obtenir le même effet ! Conclusion qui à moins d'expliquer l'intérêt d'utiliser des doses faibles doit être tenue pour complaisante.

VESTRE et Coll. (117) comparent en 1962 la Fluphénazine à la Triflupromazine et au phénobarbital administrés en double aveugle à des schizophrènes avec randomisation. Ils évaluent les résultats par l'échelle PRP qui, au 3ème mois de l'essai ne permet de conclure qu'à la seule supériorité de la triflupromazine sur le barbiturique, la Fluphénazine n'étant supérieure qu'au seuil 0.20. Ces résultats globaux portant sur l'indice total de morbidité sont ensuite analysés par rapport aux facteurs de la PRP. La Triflupromazine et la Fluphénazine n'apparaissent alors supérieures (avec un avantage pour la première) au phénobarbital que sur un seul facteur : la "désorganisation de la pensée".

LASKY et Coll. (90) comparent en 1962 la Fluphénazine à la Chlorpromazine, au Chlorprothixène, à la Thioridazine, à la Triflupromazine et à la Réserpine. Etude menée sur des schizophrènes répartis au hasard entre les groupes avec évaluation en double aveugle par l'utilisation des échelles IMPS et PRP. Les résultats globaux à la 24ème semaine concluent à la supériorité de la Chlorpromazine sur la Thioridazine, elle-même supérieure à la Fluphénazine. Mais en fait, aucune

des différences retrouvées n'apparaît vraiment significative et la seule conclusion valable demeure la supériorité des trois neuroleptiques cités sur la Réserpine. Regroupant les facteurs en trois facteurs de deuxième ordre :

- 1 - l'excitation $\longleftrightarrow$ ralentissement
- 2 - désorganisation schizophrénique
- 3 - troubles de la pensée et de la perception

ils peuvent établir un classement de l'efficacité des drogues. En fait, seule le facteur excitation permet une distinction valable des produits. Grâce au facteur 2, la Fluphénazine et la Thioridazine apparaissent supérieures à la Chlorpromazine tandis que le facteur 3 ne permet pas de découvrir de différence.

SHAWVER et Coll. (110) comparent en 1962 la Fluphénazine à la Chlorpromazine ; ils utilisent des échelles mais sans répartition aléatoire ni anonymat et ne peuvent mettre en évidence de différence significative entre les deux produits jugés globalement.

BARSA et SAUNDERS (49) comparent en 1965 l'oénanthate à un placebo injectable sur des schizophrènes, sans méthode objective d'évaluation. Les résultats obtenus avec l'oénanthate leur semblent supérieurs à ceux de la forme orale mais il ne s'agit pas d'une étude véritablement comparative entre les deux formes.

RAVARIC et Coll. (106) entreprennent une telle étude en 1965. Pour comparer les formes orale et injectable, ils utilisent en double aveugle un placebo oral et un placebo injectable. Les résultats fournis par 3 méthodes d'évaluation (clinique, test de psychomotricité et échelle de Malamud Sands) ne leur permettent pas de découvrir de différence entre les 2 formes utilisées pour les doses équivalentes suivantes :

forme orale	forme prolongée
2,5-5	12,5
10	25
>10	50

HINDLEY et Coll. (77), en 1965, comparent la Fluphénazine à la Chlorpromazine et à la Thioridazine. L'essai est mené en double aveugle sur 180 schizophrènes avec évaluation par une échelle originale. Les auteurs donnent d'abord les résultats entre les niveaux pré et post-thérapeutiques mais insistent immédiatement sur le risque qu'il y aurait à comparer alors les 3 produits puisque les niveaux pré-thérapeutiques étant différents, un produit administré à un groupe dont le niveau initial est élevé entraînera plus facilement une amélioration importante et pourra sembler plus efficace. L'analyse de la co-variance qui égalise les niveaux de départ permet par contre des comparaisons valables.

Les différences entre les produits apparaissent alors limi-

tées : à la fin du premier mois, elles n'existent pas ; au deuxième mois, elles n'apparaissent que sur deux items :

- "anxiété manifeste" où la Chlorpromazine est égale à la Thioridazine, les deux produits étant supérieurs à la Fluphénazine
- "agressivité" où la Chlorpromazine apparaît supérieure à la Fluphénazine, les différences de chacun des deux neuroleptiques avec la Thioridazine n'apparaissant pas de façon significative. A la fin du troisième mois, les différences notées entre les produits sur l'item "anxiété" sont encore plus nettes, les différences sur l'item "agressivité" par contre n'apparaissent plus, tandis qu'une différence supplémentaire surgit, l'item "désorganisation du moi" permettant de juger la Thioridazine significativement supérieure aux deux autres produits, égaux entre eux.

Les difficultés rencontrées lors des essais à ambition comparative sont analysées par TETREAUULT et Coll. (115) comparant en 1969 les deux formes de Fluphénazine à un placebo. Leur étude porte sur des schizophrènes, avec répartition aléatoire en trois groupes, évaluation par échelle et méthodes statistiques d'analyse. Les désavantages de la répartition aléatoire sont soulignés et ici aussi les auteurs insistent sur l'intérêt de la méthode d'analyse de la co-variance pour réduire les différences de niveaux de départ, les "comparaisons simultanées étant toujours non significatives". Ils concluent alors à l'absence de différence entre les deux seuls qui apparaissent significativement supérieurs au placebo.

Une toute autre approche est tentée par GOLDBERG et Coll. (76) qui essaient de déterminer à partir des résultats favorables les caractéristiques pré-thérapeutiques des malades.

Ils comparent ainsi :

d'une part la Chlorpromazine
 avec la Fluphénazine
 et avec la Thioridazine

d'autre part la Chlorpromazine
 la Fluphénazine
 et l'Acétophénazine

Les facteurs pronostiques d'un résultat favorable sont recherchés parmi 21 traits symptomatiques obtenus à partir des échelles IMPS et WBRS.

Les éléments permettant de prévoir une action thérapeutique favorable sous Fluphénazine sont alors :

la présence de sentiments de culpabilité
les difficultés d'insertion sociale
l'irritabilité
le laisser-aller

l'indifférence
l'existence de sentiment d'irréalité
l'absence d'incohérence verbale

Nous avons déjà relevé les principaux problèmes méthodologiques posés par le seul essai comparatif français concernant la Fluphénazine (44), les auteurs ne donnent que des résultats globaux, l'oe-nanthate de Fluphénazine apparaît alors significativement très supérieur aux neuroleptiques standard et à la cure de Sakel.

On ne peut se défendre à la lecture de ces publications d'un certain sentiment de désillusion. Ces essais comparatifs qui devaient permettre de préciser l'efficacité et les indications respectives des produits n'aboutissent en fait qu'au résultat global d'une similarité. Certes, un tel résultat, pour limité qu'il soit, n'est pas négligeable. Il établit sans contestation l'efficacité globale des neuroleptiques sur les placebos, donc la nécessité de la chimiothérapie. Il retrouve également la supériorité des phénothiazines sur la réserpine et sur la cure de Sakel. Mais le but même de ces essais est, nous l'avons répété, la recherche des différences, peut-on parler de faillite ? Un tel constat ne doit pas être porté à la légère. Bien sûr, il ne saurait être question de revenir sur la distinction fondamentale retrouvée par la clinique entre neuroleptiques sédatifs et incisifs, mais il existe certainement de nombreux produits dont l'action se situe entre ces 2 pôles et les résultats ne doivent pas alors surprendre. L'autre possibilité d'explication est de penser à l'insuffisance des méthodes utilisées pour mettre les différences en évidence.

C'est bien le cas des comparaisons globales d'efficacité sur une entité aussi hétérogène que la schizophrénie. Comparaisons qui ne peuvent pas manquer de diluer les différences. La répartition aléatoire des malades peut également être critiquée si elle n'est pas complétée par la recherche de critères pronostiques majeurs et par leur prise en compte dans le plan expérimental ou au moment de l'analyse. Encore faut-il que l'information sur l'état initial soit objective, fidèle, sensible et analytique PICHOT (98). Une telle possibilité est offerte par l'utilisation des échelles d'appréciation qui permettent notamment de surmonter l'obstacle du verbalisme et d'autoriser des études coopératives sérieuses. Peut-on alors espérer découvrir avec KLETT et MOSELEY (85) "The right drug for the right patient" ? Peut-être, mais des objectifs plus limités attendent l'expérimentateur. Ces essais américains que nous avons lus ne concernaient que la Fluphénazine utilisée à des doses faibles (ne dépassant pas 30 mg/jour), d'autres essais devraient être menés avec les doses que les publications françaises jugent seules efficaces. On voit ici la nécessité d'une coordination entre les essais simples fournissant des impressions et les essais comparatifs destinés à tester des hypothèses limitées.

Que les résultats de ces derniers soient faibles par rapport à la lourdeur méthodologique ne doit pas surprendre et ne devrait surtout pas conduire à ne pas les entreprendre. Il y a un rapport à res-

pecter entre le nombre d'essais simples et comparatifs. La disproportion est flagrante dans notre pays où déjà noté très faible en 1964 par PUECH (103), le nombre d'essais comparatifs n'a pas progressé. Il est devenu difficilement admissible et constitue un exemple de fossé technologique qu'il importe de ne pas laisser s'agrandir.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude, il nous semble essentiel de revenir sur la nécessité d'une méthodologie très rigoureuse pour évaluer les effets des neuroleptiques sur les psychoses. Nous avons en effet montré comment depuis l'introduction historique de la Chlorpromazine en thérapeutique, la méthodologie de l'essai s'était peu à peu compliquée et pourquoi une telle évolution était devenue nécessaire. Le problème est maintenant clair, nous disposons déjà de nombreux neuroleptiques efficaces et chaque nouveau produit doit obligatoirement, s'il est retenu au terme d'un pré-essai, faire l'objet d'une évaluation comparative.

Nous avons vu également comment une méthodologie adéquate pouvait permettre de lever certaines incertitudes dont la chimiothérapie des psychoses ne s'est jamais complètement débarrassée. Les résultats des traitements prolongés par neuroleptiques et les états séquellaires sur lesquels nous avons insisté, constituent justement un de ces sujets permanents de controverse.

Mais l'insatisfaction légitime éprouvée devant les insuffisances de la chimiothérapie ne doit pas, à notre avis, conduire au pessimisme et favoriser des remises en question injustes, car fréquemment inspirées par d'autres motifs qu'une critique loyale de la méthodologie.

En fait, bien d'autres questions engendrées par les progrès mêmes de la chimiothérapie peuvent également bénéficier d'une approche plus scientifique. Par exemple, celles soulevées par l'introduction de produits à large spectre d'action dont il est difficile de préciser la situation dans la classification en vigueur. Enfin, il n'est plus possible d'ignorer les implications économiques de l'essai, et il convient de s'interroger toujours sur l'intérêt réel présenté par les produits proposés aux expérimentateurs. Car si la concurrence commerciale peut être source d'une émulation scientifique fructueuse, elle peut aussi viser au simple partage d'un marché, et à l'introduction d'un produit identique, donc inutile.

De la méthodologie comparée des études pilotes et des études extensives, nous retiendrons le fossé qui sépare une exploration presque intuitive, d'une vérification prolongée et rigoureuse. A une méthode qualitative de dépistage, dépourvue selon SCHWARTZ de toute valeur scientifique, s'oppose une méthode contrôlée et comparative dont

l'ambition quantitative beaucoup plus modeste, est l'évaluation des différences fines. Dans l'état actuel de la chimiothérapie des psychoses, c'est cette démarche seule qui est capable de promouvoir des produits plus actifs, plus sélectifs et mieux tolérés.

La méthodologie des études approfondies impose, nous l'avons vu, toute une série de choix concernant les traitements, les malades, les critères, l'analyse, etc., et nous avons dit comment ces choix peuvent être différents selon la distinction supplémentaire proposée par D. SCHWARTZ entre méthode explicative et méthode pragmatique. Nous avons également vu pourquoi l'application de la méthode explicative nous semblait, en psychiatrie plus encore que dans les autres branches de la médecine, difficile sinon impossible à appliquer. Il n'en demeure pas moins qu'elle constitue le modèle scientifique le plus achevé des essais à ambition explicative, c'est-à-dire destinés à faire progresser les connaissances (élucidation d'un mécanisme biochimique d'action en particulier).

La méthode pragmatique, qui vise à mieux traiter, est bien plus souple "absorbant" notamment beaucoup des modifications nécessaires à son application ; elle n'impose pas nécessairement le recours à un contrôle de l'effet de placebo. Il s'agit néanmoins d'une méthode comparative, nécessitant donc la constitution de groupes comparables par une répartition aléatoire des malades.

Ces exigences méthodologiques ayant été rappelées, nous avons pu juger de la valeur d'un certain nombre de publications concernant un neuroleptique d'usage courant. A dire vrai, nous reconnaissons quelque mauvaise foi à avoir voulu appliquer la jauge méthodologique à des essais qui, pour la plupart, n'en étaient pas ! Mais ces observations, qui ne pouvaient prétendre au titre d'essai, puisque non comparatives, étaient souvent loin de reconnaître une telle limitation à leurs ambitions et pour certaines, avaient même des prétentions explicatives. Nous nous sommes ainsi trouvé dans la situation paradoxale de n'avoir à critiquer que les rares publications ayant fait l'effort d'utiliser une méthodologie. La condamnation des autres par TETREAULT (114) qui, reprenant le schéma de LASAGNA, les relègue en phase 4, bien après les études comparatives, nous semble peut-être sévère mais salutaire : "C'est seulement à cette phase que sont acceptables les expériences non contrôlées ; les expériences impressions sont immorales avant ce stade".

Si ce genre de publications est tellement condamnable, c'est qu'elles ne peuvent être décisives, qu'elles sont parfois contradictoires et qu'elles entraînent alors des études supplémentaires coûteuses. Certes, à la longue, par tâtonnements, on peut espérer arriver à des conclusions, mais faut-il attendre 15 ans pour pouvoir, comme dans le cas des Sels d'or dans la tuberculose, affirmer l'inefficacité d'un produit ? On sera également irrité par ces études désordonnées, n'explorant pas toutes les possibilités d'un produit, sans planification décela-

ble, sans répartition des tâches entre les expérimentateurs.

Les raisons d'une situation aussi préjudiciable sont nombreuses, intriquées ; les motifs mêmes pour lesquels un médecin ou une équipe entreprend un essai peuvent déjà aider à comprendre. Le premier, le plus légitime, le progrès thérapeutique est rarement donné. Ces malades, sur lesquels on expérimente, sont probablement, surtout les psychotiques chroniques, "ce sédiment hospitalier" inaccessible aux thérapeutiques antérieures, on aimerait le lire, c'est exceptionnel. Nous n'entrerons pas dans la discussion de l'éthique des essais chez le psychotique, ce n'est pas notre propos, mais il y a une autre éthique à respecter que celle des fins, c'est celle des moyens. Entreprendre un essai, c'est devoir utiliser une méthodologie adaptée et mieux vaut en cas d'impossibilité s'abstenir ou s'interdire toute conclusion. Mais là, intervient l'irritant problème de la rémunération de l'essai, celle-ci est légitime mais une rétribution par le laboratoire pharmaceutique fait courir un gros risque de partialité. Non pas certes, que l'on puisse mettre en doute la parfaite honnêteté de la plupart des expérimentateurs, mais la responsabilité est lourde, des conclusions définitives pourraient être graves, une opinion nuancée et dans le doute légèrement favorable semble davantage permise. Nous avons vu comment il était déjà difficile d'éliminer au moment de l'évaluation les désirs inconscients du thérapeute. Que penser quand ceux-ci sont commandités ?

La question "Qui expérimente ?" mérite, elle aussi, d'être posée. Il peut s'agir d'une équipe déjà entraînée ou de cliniciens isolés. Au pire n'importe quel médecin pourra livrer ses impressions pompeusement baptisées d'essai. Qu'une telle politique de diffusion de l'essai, qui ne vise souvent qu'à "l'introduction" des produits dans les services, soit néfaste, nous en sommes convaincus : un nombre élevé de publications ne suffit pas pour emporter la conviction, et ce n'est pas la finesse de quelques observations cliniques et la souplesse d'un essai libre qui peuvent faire véritablement progresser la thérapeutique. Les inconvénients de ce genre d'essai par des profanes ou des néophytes apparaissent d'emblée. En premier lieu, il nous semble difficile d'entreprendre un essai si l'on n'a pas reçu une formation spécialisée, si l'on n'a pas de notions solides en statistique. Du reste, une formation médicale insuffisante n'est pas seule en cause. Une forme d'esprit particulière et une tradition en psychiatrie ont toujours fait préférer l'étude du cas, la recherche des significations individuelles à l'application d'une méthodologie qui semble trop impersonnelle ; et l'on pourra opposer la qualité littéraire de certaines observations que nous avons examinées à la répugnance affichée ouvertement par certains vis-à-vis des chiffres et de la statistique en général.

C'est certainement l'originalité du champ psychiatrique qui rend d'abord si difficile l'application de la méthodologie de l'essai. Cette spécificité tient à l'importance de l'acte psychothérapique. Comme le souligne H. EY (72) "l'essence même de la psychiatrie, sa raison d'être, l'originalité de sa position dans le cadre des sciences médicales,

la spécificité de ses méthodes, c'est en effet l'acte par lequel l'esprit vient au secours de l'esprit, dans une rencontre salutaire de compréhension et de restauration". Or, on sait comment toute prescription médicamenteuse, de psychotrope en particulier, est en même temps acte psychothérapique et que c'est l'action et du médecin et du médicament qui se trouve confondue dans le résultat global. Mais une telle réflexion pourra alors conduire à se demander s'il est vraiment possible d'éliminer ce facteur psychique, s'il est même possible de l'appréhender avec quelque objectivité et finalement s'il n'est pas illusoire d'espérer, comme au laboratoire, reproduire l'expérience. Une approche méthodologique ne semble plus alors envisageable, on essaiera plutôt de tenir compte "du sujet entier, inséré dans un certain monde et doté d'un passé et d'une biographie", LAMBERT (88). On proposera des études monographiques "sur quelques malades parfaitement connus et suivis du point de vue psychodynamique de façon à faire apprécier par le même clinicien les modifications des systèmes de relation du sujet au long de plusieurs années", on s'intéressera également "aux relations à l'intérieur de l'équipe soignante afin d'obtenir une prise de conscience aussi nette que possible des actions réciproques au cours du traitement", BRISSET (58).

En fait, on peut déjà objecter à ces critiques que, malgré la singularité de l'expérience malade-médecin, il existe des points de repère qui rendent l'expérience communicable et partiellement renouvelable. Ce qui revient, en somme, à reconnaître le fait qu'il est possible d'établir des lois générales en psychologie. D'autre part, on a vu comment certaines techniques d'évaluation (travaux de KAMMERER et Coll. (82)), permettaient justement de tenir compte de l'attitude réciproque du médecin et du malade.

Mais surtout, il nous semble que les objections à la méthodologie de l'essai procèdent d'une confusion d'ambitions, c'est-à-dire, justement de méthodes, et qu'il est parfaitement possible d'envisager à la fois une approche psychodynamique pour élucider un mécanisme d'action psychologique et une approche plus scientifique pour contrôler et comparer l'efficacité d'un produit. Nous retiendrons alors, dans un but de clarification, le schématisme, certes très excessif, de la distinction entre objet, le trouble psychique et sujet, l'homme psychiquement malade ; ce qui nous permettra avec P. MARCHAIS (94) de distinguer les méthodes : "Suivant l'objet ou le sujet d'étude, la méthode change. Théoriquement dans le premier cas, l'objectivité, la logique, la vérification, l'expérimentation, voire l'informatique ont leur place. Dans le second, la subjectivité, l'intuition, les interprétations, doivent être prises en considération".

Cette importance de la relation psychothérapique et du facteur psychique en général n'est pas la seule particularité de l'essai mené en psychopharmacologie clinique, il en est d'autres qui handicapent aussi très fortement l'application rigoureuse de la méthode scientifique. Nous ne reviendrons pas sur les problèmes de nosologie puisque l'absence d'une définition objective de la maladie n'est pas propre à la

psychiatrie et que l'on ne constate, en France du moins, que peu de divergences de diagnostic entre les auteurs. Notons néanmoins la difficulté supplémentaire dûe à l'apparition de formes nouvelles, trompeuses de la maladie, nées de la chimiothérapie et objet privilégié de nouvelles recherches thérapeutiques.

C'est lors du choix des critères d'amélioration que nous avons constaté le plus gros risque de confusion. A vrai dire, il ne s'agit pas ici d'une erreur méthodologique mais de la réapparition épisodique que nous jugeons critiquable, d'une tendance à ne pas vouloir apprécier l'efficacité d'un produit selon les normes admises : c'est-à-dire la réduction de la symptomatologie (du délire en particulier), la resocialisation (avec la reprise du travail). Certains y opposeront des normes individuelles propres au malade ou au thérapeute, or le psychotique, sujet de notre étude, est non-seulement fréquemment dépourvu de l'usage complet de ses capacités de jugement mais il est encore facilement accessible à la suggestion. Cette fragilité risque alors de le soumettre à l'emprise d'un thérapeute tenté par l'application de ses propres valeurs.

Penser que ce qui importe c'est l'extériorisation, chez tel malade, d'un acte délirant c'est non seulement s'interdire toute généralisation mais encore être victime de l'illusion bien entretenue concernant la valeur remarquable du vécu délirant. Certes, "la confrontation de la Raison avec la Dérason" M. FOUCAULT (74) peut être profitable au psychiatre, elle l'est rarement au malade.

Expérimenter un médicament c'est d'abord être convaincu de la nécessité de soigner une maladie, c'est ensuite adopter une attitude bienveillante de neutralité et de respect, c'est enfin choisir une méthode et accepter de se soumettre à ses exigences.

On conçoit que ni préparé, ni vraiment informé des raisons nécessitant cette rigueur méthodologique, le clinicien ne soit guère enclin à appliquer une méthode qui vienne de plus le dessaisir de ses prérogatives absolues de thérapeute. Il est d'ailleurs d'autant plus réticent, qu'il conserve l'espoir de découvrir quand même, grâce à la valeur de son observation, l'indication élective d'une action spectaculaire et on a vu comment l'histoire de la découverte des grandes classes de psychotropes ne pouvait que l'encourager dans cet espoir.

Hélàs, de la séduction de l'observation particulière aux généralités de premier aspect, du désir de ne pas ennuyer à l'obstacle du verbalisme, on a reconnu les méfaits de l'esprit pré-scientifique, BACHELARD (46). Nous devons le répéter : l'essai thérapeutique se situe actuellement dans le domaine des ambitions modestes dans celui de la variation et non dans celui de la variété et seule une méthode rigoureuse appliquée par une équipe bien entraînée peut apporter des résultats, peut être discrets mais indiscutables.

Cette équipe devra comprendre non seulement des spécialistes : pharmacologues, toxicologues, neurophysiologistes, statisticiens, mais encore des cliniciens capables de coordonner les recherches et possédant à la fois des compétences cliniques (neurologiques en particulier) très solides et pharmacologiques suffisantes. Il serait également nécessaire que ces essais comparatifs puissent se développer à l'abri de toute préoccupation publicitaire.

Une telle perspective n'entraîne cependant pas l'exclusion des cliniciens intéressés par l'essai, des études coopératives doivent au contraire leur permettre d'y participer et d'acquérir ainsi la connaissance des méthodes scientifiques d'évaluation.

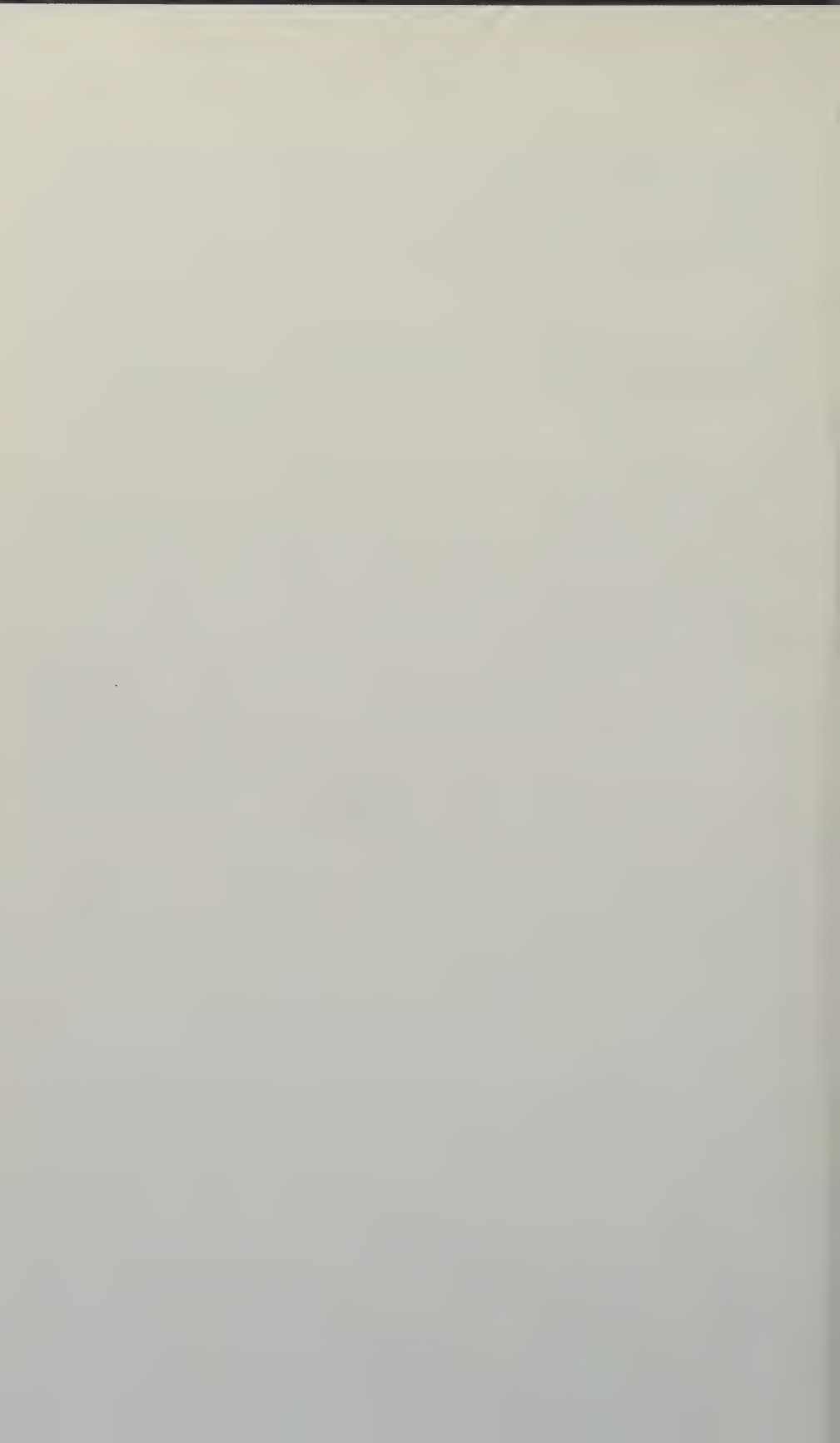
L'essai thérapeutique appartient bien au domaine scientifique et plus particulièrement à celui de la pharmacologie clinique dont on réclame actuellement le développement. Cette science appliquée, qui s'intéresse à la pharmacométrie, se distingue donc fondamentalement de la thérapeutique médicamenteuse "qui est un art fondé sur la science pharmacologique", TETREAULT (114). Or, la thérapeutique psychiatrique, plus encore que les autres thérapeutiques, est faite d'indications et de posologies presque individuelles et nous avons noté pour une même indication cet éventail posologique étonnant du neuroleptique étudié. Dans ces conditions, l'erreur d'un grand nombre d'expérimentateurs, ayant pris pour essai ce qui n'était qu'expérience thérapeutique, conduira ici encore à nier au profit du cas individuel la possibilité d'une règle générale de prescription.

Ainsi, comme nous le supposons la science d'expérimenter les médicaments apparaît-elle au moins aussi difficile que l'art de soigner. Cette difficulté tient à notre ignorance. La thérapeutique neuroleptique des psychoses est actuellement symptomatique ou tout au plus pathogénique et c'est la multifactorialité et l'absence d'une hiérarchie parmi les "causes" qui imposent encore la multi-factorialité des thérapeutiques.

Vu, le Président de Thèse
Professeur P. PICHOT

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine
Cochin Port Royal
F. DELBARRE

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET



BIBLIOGRAPHIE

- (1) FLUPHENAZINE A DOSE ELEVEE . ACTION SUR UN GROUPE DE MALADES ATTEINTS DE PSYCHOSES CHRONIQUES
62ème Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française . Marseille 7-12 septembre 1964.
- (2) SUR L'UTILISATION DE LA FLUPHENAZINE (MODITEN) A FORTES DOSES DANS UN SERVICE DE PSYCHIATRIE
Même Congrès .
- (3) LA FLUPHENAZINE . A PROPOS DE DEUX ESSAIS CLINIQUES EN MILIEU PSYCHIATRIQUE
Même Congrès .
- (4) RAPPORT SUR LA FLUPHENAZINE
Même Congrès .
- (5) INTERET DE L'UTILISATION DE LA FLUPHENAZINE DANS LE TRAITEMENT DES ETATS SCHIZOPHRENIQUES
Symposium de psychiatrie SQUIBB . 18 octobre 1963.
- (6) UTILISATION CLINIQUE DE LA FLUPHENAZINE
62ème Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française . Marseille 7-12 septembre 1964.
- (7) EMPLOI DE LA FLUPHENAZINE A DOSE JOURNALIERE IMPORTANTE DANS LE TRAITEMENT D'ETATS PSYCHOTIQUES
Même Congrès .
- (8) LA FLUPHENAZINE COMME MEDICATION ANTIDEPRESSIVE INDICATIONS ET NOTES CRITIQUES
Encéphale 53, n° 4, pp. 515-519, 1964.
- (9) CONTRIBUTION A L'EXPERIMENTATION DE LA FLUPHENAZINE
Symposium de psychiatrie SQUIBB . 18 octobre 1963.

- (10) A PROPOS DE L'UTILISATION THERAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE
DU DICHLORHYDRATE DE FLUPHENAZINE (Moditen)

62ème Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. Marseille 7-12 septembre 1964.

- (12) LA FLUPHENAZINE, SA PLACE PARMI LES NEUROLEPTIQUES
INCISIFS

Même Congrès.

- (12) INTERET DE L'EMPLOI DE LA FLUPHENAZINE DANS LE TRAITEMENT DES SCHIZOPHRENIES ANCIENNES ET DES TROUBLES CARACTERIELS DES EPILEPTIQUES

- (13) CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA FLUPHENAZINE

Même Congrès.

- (14) IMPRESSIONS CLINIQUES SUR LE MODITEN

Symposium de psychiatrie SQUIBB. 18 octobre 1963.

- (15) UN NEUROLEPTIQUE MAJEUR - EXPERIENCE CLINIQUE DE LA
FLUPHENAZINE (Moditen)

Symposium de psychiatrie SQUIBB. 18 octobre 1963.

- (16) PSYCHOSES DELIRANTES ET FLUPHENAZINE REMARQUES SUR
LE PROCESSUS THERAPEUTIQUE

62ème Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. Marseille 7 - 12 septembre 1964.

- (17) ETUDE CLINIQUE ET ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUE LONGITUDINALE (TECHNIQUE POLYGRAPHIQUE) DE L'IMPREGNATION PAR FLUPHENAZINE SEULE

Même Congrès

- (18) ASSOCIATION SYSTEMATIQUE DE TROIS NEUROLEPTIQUES A
PROPOS DE 55 CAS

Même Congrès.

- (19) ORIGINALITE ET SPECIFICITE DE LA FLUPHENAZINE

63ème Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. Lausanne 13 au 18 septembre 1965.

- (20) ETUDE CLINIQUE DE SCHIZOPHRENES CHRONIQUES TRAITES
PAR LA FLUPHENAZINE ; REFLEXIONS METHODOLOGIQUES -
RECHERCHE D'UNE APPROCHE PSYCHOTHERAPIQUE

Même Congrès.

- (21) UTILISATION PARALLELE DES METHODES CLINIQUES ET DE PSYCHODIAGNOSTIC DANS L'ETUDE D'UN NEUROLEPTIQUE MAJEUR : LA FLUPHENAZINE

Même Congrès.

- (22) TRAITEMENT PAR LA FLUPHENAZINE DE MALADES MENTAUX D'EVOLUTION DE LONGUE DUREE

Même Congrès.

- (23) INDICATIONS ET POSOLOGIE DE LA FLUPHENAZINE

Même Congrès

- (24) EXPERTISE CLINIQUE DU MODITEN INJECTABLE

(2,5 mg/ml) - 22 juillet 1965.

- (25) VARIATIONS PARALLELES DE L'ANXIETE ET DE CERTAINS CRITERES BIOLOGIQUES AU COURS DU TRAITEMENT PAR LA FLUPHENAZINE

Annales médico-psychologique, pp. 218-223, 1965.

- (26) LA FLUPHENAZINE COMME THERAPEUTIQUE D'ASSAUT DES PSYCHOSES GRAVES

64ème Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. Grenoble 1966.

- (27) NOTES CLINIQUES SUR L'UTILISATION DU CHLORHYDRATE DE FLUPHENAZINE EN MILIEU HOSPITALIER TRADITIONNEL

Même Congrès.

- (28) EXPERTISE CLINIQUE DES COMPRIMES A 100 mg de MODITEN

15 juin 1966.

- (29) FACILITATION DE L'APPROCHE PSYCHOTHERAPIQUE PAR LA FLUPHENAZINE

4ème Congrès Mondial de psychiatrie. Madrid 1966.

- (30) UTILISATION DE LA FLUPHENAZINE SOUS DEUX FORMES : DICHLORHYDRATE ET OENANTHATE

65ème Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. Dijon 4-9 juillet 1967.

- (31) QUELQUES INDICATIONS NOUVELLES DE LA FLUPHENAZINE

Même Congrès.

- (32) LA CORRECTION DU SYNDROME D'IMPREGNATION NEUROLEPTIQUE. APPROCHES NEURO-PHYSIOLOGIQUES
(A propos de l'association Fluphénazine - Triflupromazine).
Même Congrès.
- (33) NOTE PRELIMINAIRE A L'ETUDE CHEZ L'HOMME DU MECANISME D'ACTION NEUROPHYSIOLOGIQUE DE LA FLUPHENAZINE
63ème Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. Lausanne 1965.
- (34) INTERET DE LA FLUPHENAZINE ET DE L'OENANTHATE DE FLUPHENAZINE A FORTES DOSES
65ème Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. Dijon 4 juillet 1967.
- (35) CONTRIBUTION A L'ETUDE DU MECANISME NEUROPHYSIOLOGIQUE DE L'ACTION DES DROGUES PSYCHOTROPES : SYNDROME D'IMPREGNATION NEUROLEPTIQUE : A propos de la Fluphénazine.
5ème Congrès International de neuropsychopharmacologie. Washington, mars 1966.
- (36) MODITEN RETARD.
Colloque SQUIBB, Artigny, 26 mai 1967.
- (37) L'OENANTHATE DE FLUPHENAZINE, PRODUIT NEUROLEPTIQUE RETARD UTILISABLE DANS LE TRAITEMENT EXTRA-HOSPITALIER DES PSYCHOSES CHRONIQUES
Le Journal de Médecine de Lyon, n° 1116, pp. 351-355. 5 mars 1967.
- (38) INTERET DES COMPOSES D'ACTIVITE PROLONGEE DANS LA CONDUITE DES CURES NEUROLEPTIQUES (A propos de l'oénanthate de Fluphénazine)
La Presse Médicale, 75, n° 24. 20 mai 1967.
- (39) INDICATIONS ET MODES D'ADMINISTRATION DE L'OENANTHATE DE FLUPHENAZINE
Annales Médico-Psychologiques, tome 2, n° 2, juillet 1967.
- (40) TRAITEMENT MANIABLE DES PSYCHOSES CHRONIQUES EN PRATIQUE AMBULATOIRE
Semaine des Hôpitaux, n° 9, pp. 539-542, nov. 1967.

- (41) PLACE DE L'OENANTHATE DE FLUPHENAZINE DANS LA THERAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE ACTUELLE

Psychologie Médicale, tome 1, pp. 93-108, 1969.

- (42) UNE RECHERCHE CONCERTÉE SUR L'ACTION DE L'OENANTHATE DE FLUPHENAZINE. NEUROLEPTIQUE D'ACTION PROLONGÉE (MODITEN RETARD) CHEZ DES MALADES MENTAUX A DIVERS STADES DE L'ÉVOLUTION

Journal de Médecine de Besançon, n° 4, pp. 243-261, 1969.

- (43) UN BOULEVERSEMENT DANS LE TRAITEMENT DES PSYCHOSES : LES NEUROLEPTIQUES RETARD

Immex, pp. 1069-1072, 1969.

- (44) METHODE STATISTIQUE D'ANALYSE ET D'APPRECIATION DES RESULTATS THERAPEUTIQUES EN PSYCHIATRIE. EXEMPLE D'APPLICATION A UN NEUROLEPTIQUE RETARD ET COMPARAISON AVEC UN NEUROLEPTIQUE STANDARD ET AVEC LA CURE INSULINIQUE DE SAKEL

Thérapie XXV, 29, 42, 1970.

- (45) ACTION DE LA FLUPHENAZINE ET DU BENZPERIDOL SUR LES TESTS PSYCHOLOGIQUES (RORSCHACH) DE MALADES PSYCHOTIQUES

Annales Médico-psychologiques, n° 1, pp. 121-134, 1970.

- (46) BACHELARD (G.) -

La formation de l'esprit scientifique.
Librairie philosophique J. Vrin, Paris 1970.

- (47) BAILLY (R.) -

L'utilisation des échelles de jugement en psycho-pharmacologie. Application à l'analyse des effets de l'halopéridol.
Thèse Paris 1960.

- (48) BALVET (P.) -

Actualité du comportement de passivité. Son rapport avec les chimiothérapies.
Journal de Médecine de Lyon, pp. 83-107, 1959.

- (49) BARSA (J.A.) - SAUNDERS (J.C.) -

A double blind study of fluphénazine oenanthate.
Dis. nerv. Syst. 26, pp. 496-498, 1965.

- (50) BENASSI (P.) - MELANDRI (R.) -

Le rapport avec le psychotique dans l'emploi des neuroleptiques : considérations psychodynamiques et cliniques.
Evolution psychiatrique T. 30, pp. 27-44, 1965.

- (51) BENTE (D.) - ENGELMEIER (M.P.) - HEINRICH (K.) - HIPPIUS (H.) - SCHMITT (W.) -

Essais cliniques avec un dérivé de la Dibenzothiazépine d'action neuroleptique.
Arzneimittel - Forschung 16, 314-316, 1966.

- (52) BLANC (M.) - BORENSTEIN (P.) - BRION (S.) - BUISSON (J.F.) - DEBRAY (H.R.) - DIGO (R.) - FLAVIGNY (H.) - FOLLIN (S.) - MINVIELLE (J.) - MOREL - MAROGER (A.) - PICHOT (P.) - RAINAULT (J.) - SUTTER (J.M.) -

Etude comparative de l'activité de 2 neuroleptiques.
Encéphale n° 2, pp. 97-161, 1970.

- (53) BOHARD (F.) -

Réflexions sur la thérapeutique des délires chroniques.
Revue de Médecine, n° 26, pp. 1717-1722, 1968.

- (54) BOISSIER (J.R.) - SIMON (P.) - FICHELE-PAGNY (J.) - LWOFF (J.M.) -

Etude pharmacologique de substance à activité présumée neuroleptique appartenant à des séries chimiques nouvelles.
Encéphale n° 6, pp. 517-524, 1965.

- (55) BOISSIER (J.R.) et SIMON (P.) -

Etude pharmacologique prévisionnelle d'une substance psychotrope.
Thérapie 21, n° 3, pp. 799-818, 1966.

- (56) BOISSIER (J.R.) -

Le pharmacologue et la psychopharmacologie.
La Revue de Médecine, pp. 527-533, 1967.

- (57) BOREL (J.) -

Evolutions nouvelles des psychotropes traitées par les neuroleptiques.
Annales Médico-psychologiques, pp. 21-34, 1965.

(58) BRISSET (CH.) -

La psychopharmacologie. Etude de nos moyens de connaissance des médicaments en psychiatrie.
Evolution psychiatrique, T 31, pp. 639-660, 1966.

(59) CANGUILHEM (G.) -

Le normal et le pathologique.
P.U.F., 1966.

(60) CAZZULO (C.L.) - GOLDWURM (G.F.) - ZARATTINI (F.) -

L'influence de la psychopharmacologie sur les modifications évolutives des psychoses chroniques.
Encéphale, n° 6, pp. 477-489, 1965.

(61) CHISTONI (G.C.) - GUILLEM (P.) -

A la recherche de nouvelles méthodes d'expérimentation des médicaments psychotropes.
Int. Pharmacopsych. 4, pp. 82-91, 1970.

(62) CLYDE (D.J.) -

- Patterns of reaction to drug treatment derives through multivariate procedures.
- The role and methodology of classification in psychiatry and psychopathology.
Public Health Service Publication. 1968

(63) COLE (J.O.) -

- Classification in research of the prediction of response to specific treatment in psychiatry.
- The role and methodology of classification in psychiatry and psychopathology.
Public Health Service Publication, 1968.

(64) COOPER (D.) -

Psychiatrie et antipsychiatrie.
Ed. Du Seuil, Paris 1970.

(65) DARLING (H.F.) - HESS (G.H.) - CAPISTRANO (A.C.) -
HOERMANN (M.G.) -

Fluphénazine : Comparative studies.
Dis. Nerv. Syst. T. 1, pp. 409-413, 1960.

(66) DEBRAY (H.R.) -

Modalités expérimentales d'études coopératives en thérapeutique psychiatrique.
Thèse Paris 1968.

(67) DELAY (J.) - DENIKER (P.) -

Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes.
Masson, Paris 1961.

(68) DENIKER (P.) -

Évaluation clinique précoce des propriétés thérapeutiques des drogues psychotropes.
Thérapie 21, n° 3, pp. 819-830, 1966.

(69) DENIKER (P.) - CONTE (C.) -

Effets secondaires et processus thérapeutique.
5ème Congrès Intern. de neuropsychopharmacologie,
Washington 1966.

(70) DENIKER (P.) -

Apport de la clinique à la recherche psychopharmacologique.
Revue de Médecine, pp. 535-545, 1967.

(71) EY (H.) -

Facteurs du pronostic de la schizophrénie.
Encyclopédie médico-chirurgicale, 37285, A 10, 1955.

(72) EY (H.) - BERNARD (P.) - BRISSET (CH.) -

Manuel de Psychiatrie.
Masson, Paris 1967.

(73) FOLLIN (S.) -

Formes cliniques de la schizophrénie.
La Revue de Médecine, 15, pp. 797-802, 1964.

(74) FOUCAULT (M.) -

Maladie mentale et psychologie.
P.U.F., 1966.

(75) FRANK (J.D.) -

Persuasion and healing a comparative study of psychotherapy.
The John Hopkins Press., Baltimore 1963.

(76) GOLDBERG (S.C.) - MATTSSON (N.) - COLE (J.O.) -
KLERMAN (G.L.) -

Prediction of improvement in schizophrenia under 4 phenothiazines. Arch. gen. Psychiatry, vol. 16, pp. 107-117
1967.

- (77) HINDLEY (J.P.) - KERIN (M.T.) - THOMPSON (M.) -

Comparison of 3 phenothiazines on chronic psychotic behavior.

Dis. Nerv. Syst., pp. 91-98, 26, 1965.

- (78) HOWELL (R.J.) - BROWN (H.M.) - BEAGHLER (H.E.) -

A comparison of fluphenazine trifluoperazine and a placebo in the context of an active treatment unit

J. Nerv. Ment. Dis., 132, pp. 522-530, 1961.

- (79) HUSTON (P.F.) - PEPERNIK (M.C.) -

Prognosis in schizophrenia : a review of the syndrome
Bellak L.

New-York Logos Press, pp. 531-554, 1958.

- (80) JANKELEVITCH (V.) -

La mauvaise conscience.

Auvier - Montaigne Paris 1966.

- (81) JONCKHEERE (P.) -

Expérimentation avec groupe de comparaison de la Flu-
phénazine à forte dose dans un pavillon de malades men-
tales chroniques.

Acta. Neuro. Psych. Belgica, n° 3, pp. 197-212, 1966.

- (82) KAMMERER (Th.) - SINGER (L.) - SICHEL (J.P.) - GURFEIN (L.) -
WYSOKI (V.) - REMY (R.) - LW 2159 (Etumine)

Expérimentation clinique et contrôle par une nouvelle
méthode d'exploitation statistique utilisant les ordina-
teurs électroniques.

Annales médico-psychologiques, t. 2, n° 2, pp. 290-
296, 1967.

- (83) KISSEL (P.) - BARRUCAND (D.) -

Placebos et effet placebo en médecine.

Masson, Paris 1964.

- (84) KLEIN (D.F.) -

Importance of psychiatric diagnosis in prediction of cli-
nical drug effects.

Arch. Gen. Psych., vol. 16, pp. 118-126, 1967.

- (85) KLETT (C.J.) - MOSELEY (F.C.) -

The right drug for the right patient.

J. Consult psychol. 29, pp. 546-551.

- (86) KURLAND (A.A.) - HANLON (T.E.) - TATOM (M.H.) - SIMOPOULOS (A.M.) -

Comparative study of the phenothiazine tranquilizers :
methodological and logistical considerations.
J. Nervous Mental, Dis. 132. pp. 61-74, 1961.

- (87) KURLAND (A.A.) - MICHAUX (M.H.) - HANLON (T.E.) -

Methodological considerations in combined psychotropic drug research.
5ème Congrès Intern. de neuropsychopharmacologie,
Washington 1966.

- (88) LAMBERT (P.A.) -

De l'évaluation des mécanismes d'action psychologique
des neuroleptiques. Exemple de modification de la relation
médecin - malade au cours d'un traitement par 9159 R.P.
Encephale, pp. 352-353, juillet-août 1965.

- (89) LANFRANCHI (R.) -

Autres indications de Neuleptil
Suppl. Encéphale, pp. 17-26, mai-juin 1969.

- (90) LASKY (J.J.) - KLETT (C.J.) - CAFFE (E.M.) - BENNETT (J.C.) -
ROSENBLUM (M.P.) - HOLLISTER (L.E.) -

Drug treatment in schizophrenic patients.
Dis. Nerv. Syst. 23, pp. 698-716, 1962.

- (91) LEHMANN (H.E.) -

Non Imao inhibitor antidepressants in clinical perspective.
Proceedings of a workshop held in Washington 1966.

- (92)

Le Moditen en psychiatrie. Bilan de 5 années de pratique
et techniques d'utilisation.
Laboratoire SQUIBB.

- (93) LEYRIE (J.) -

Contribution à l'étude discriminative au laboratoire et
en clinique des neuroleptiques et tranquillisants.
Thèse Paris 1961.

- (94) MARCHAIS (P.) -

Psychiatrie et méthodologie.
Masson, Paris 1970.

(95) OSTAPTZEFF (M.G.) - OSTAPTZEFF - LAVOINE -

Quelques réflexions sur l'emploi des neuroleptiques
chez le schizophrène.
Annales médico-psychologiques, pp. 388-391, 1968.

(96) PICHOT (P.) - LEMPERIERE (T.) - BAILLY (R.)

Les méthodes de contrôle de thérapeutique. Etude sur
la fidélité de l'échelle de Wittenborn.
Revue psychologie Appliquée, 1959, pp. 43-46.

(97) PICHOT (P.) -

L'évaluation des modifications du comportement humain
sous l'influence des drogues psychotropes.
2ème Congrès Intern. de neuropsychopharmacologie,
Bâle 1960.

(98) PICHOT (P.) -

Un essai de coopération européenne pour la compari-
son de l'activité de 3 antidépresseurs. Méthodologie -
Exposé et critique.
5ème Congrès Intern. de neuropsychopharmacologie,
Washington 1966.

(99) - PICHOT (P.) - BAILLY (R.) - OVERALL (J.E.) -

Les stéréotypes diagnostiques des psychoses chez les
psychiatres français. Comparaison avec les stéréotypes
américains.
Même Congrès.

(100) PICHOT (P.) -

La nosologie psychiatrique.
Annales médico-psychologiques, 2, pp. 486-491, 1966.

(101) PERON-MAGNAN (P.) -

Chimiothérapie et évolution des schizophrénies.
Confrontations psychiatriques, n° 2, pp. 125-137,
1968.

(102) PRIEN (R.F.) - COLE (J.O.) - BELKIN (N.F.) -

Relapse in chronic schizophrenics following abrupt
withdrawal of tranquilizing medication.
Brit. J. Psychiat., 115, pp. 679-686, 1968.

- (103) PUECH (J.) - ROBIN (CH.) - BONNAFOUS (J. P.) - PREVOST (J.) -
DEPREZ (F.) -

Problème de l'expérience thérapeutique. Les difficultés
d'appréciation de la valeur objective d'un médicament
Encéphale, 53, pp. 627-641, 1964.

- (104) RACAMIER (P.C.) -

Désafférentation perceptive et sociale.
In 2ème Symposium Bel Air. Masson, Paris 1965.

- (105) RACAMIER (P.C.) -

Aperçus psychanalytiques sur le "delirer".
Revue de Médecine n° 26, pp. 1687-1701, 1968.

- (106) RAVARIS (C.L.) - WEAVER (L.A.) - BROOKS (G.W.) -

A controlled study of fluphenazine oenanthate in schizo-
phrenic patients.
Dis. Nerv. Syst., 26, pp. 33-39, 1965.

- (107) ROBERT (P.) -

Dictionnaire alphabétique et analogique de la langue
française.
Sté du Nouveau Littré, Paris 1965.

- (108) SABOURIN (D.) - SABOURIN (P.) -

Collectif psychiatrique : médicaments et fantasmes.
Gazette médicale de France, T. 77, pp. 3176-3183,
1970.

- (109) SECHEHAYE (M.A.) -

Journal d'une schizophrène.
P.U.F. 1969.

- (110) SHAWVER (J.R.) - SCARBOROUGH (J.S.) - FRANK (T.V.) -

Comparison of chlorpromazine with fluphenazine in treat-
ment of schizophrenic.
Dis. Nerv. Syst., pp. 392-395, 1962.

- (111) SHEPERD (M.) -

A study of the major psychoses in an english county.
Maudsley monograph, n° 3, Chapman and hall, London
1957.

- (112) SCHWARTZ (D.) - FLAMANT (R.) - LELLOUCH (J.) - ROUQUETTE (C.)

Les essais thérapeutiques cliniques.
Masson ed., Paris 1960.

(113) SCHWARTZ (D.) - FLAMANT (R.) -

Les essais thérapeutiques.
Cours d'application à la recherche clinique.
Cours photocopié du CESAM, 1968/69.

(114) TETREAULT (L.) -

La pharmacologie clinique.
Thérapie 23, pp. 759-766, 1968.

(115) TETREAULT (L.) - BORDELEAU (J.M.) - ALBERT (J.M.) - RAJOTTE (P)

Etude comparative de l'oenanthate de fluphénazine, du
bichlorhydrate de Fluphénazine et du placebo chez le
schizophrène chronique.
Revue Ass. psychiat. Canad., 14, pp. 191-198, 1969.

(116) TETREAULT (L.) - BORDELEAU (J.M.) -

De l'utilité du placebo et de la technique à double insu
dans l'évaluation des psychotropes.
Encéphale, T. 59, p. 5-24, 1970.

(117) VESTRE (N.D.) - HALL (W.B.) - SCHIELE (B.C.) -

A comparison of fluphenazine, triflupromazine and
phenopharbital in the treatment of chronic schizophrenic
patients : a double blind controlled study.
Journ. Clin. Exper. Psychopath., 23, pp. 149-159,
1962.

(118) WING (J.K.) -

L'évolution et le pronostic de la schizophrénie.
Confrontations psychiatriques, n° 2, décembre 1968.

